

Artigo de revisão bibliográfica  
Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

# **DESENVOLVIMENTOS E DESAFIOS NA TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Leonor Ribeiro Dias<sup>1</sup>

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Porto, 2017

Orientador:

**Doutor Luís Filipe Oliveira da Maia<sup>2</sup>**

---

<sup>1</sup> Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço eletrónico: leonor.ribeiro.dias@gmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS)- Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº228, 4050-313 Porto

<sup>2</sup> Especialista em Neurologia, Assistente Hospitalar Graduado em Neurologia no Centro Hospitalar do Porto, Assistente convidado do ICBAS

Afiliação e Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº228, 4050-313 Porto



## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que tornaram este trabalho possível.

Ao meu orientador, Dr. Luís Maia, pela disponibilidade e paciência, pelo aconselhamento oportuno e rigor científico que garantiram a qualidade deste trabalho, e pela possibilidade de poder aprender sobre uma área que verdadeiramente me fascina.

Aos meus pais e à minha irmã, os meus suportes, que me proporcionaram todas as condições para que hoje me encontre neste caminho.

Ao Jeffrey Patterson, pela paciência e disponibilidade, pelo apoio nas alturas em que nada parecia fazer sentido, e por aquela ajudinha no inglês, que permitiu a construção de um abstract “on point”.

A minha colega Maria João, minha companheira de estudo, pela perspetiva perspicaz sempre disponível, e que foi o meu grande apoio em Itália, onde a elaboração desta Tese se iniciou.

A todos, muito obrigada.

## ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	III
ÍNDICE DE FIGURAS .....	V
ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....	VI
RESUMO .....	VIII
ABSTRACT .....	X
DESENVOLVIMENTOS E DESAFIOS NA TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	1
1.INTRODUÇÃO .....	1
2. RACIONAL E OBJETIVOS .....	10
3. MÉTODOS.....	14
4. RESULTADOS.....	17
5. DISCUSSÃO .....	32
6. CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS .....	38
ANEXO I- TABELAS.....	50

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Alterações neuropatológicas da doença de Alzheimer.....	2
Figura 2. Processamento da proteína precursora amilóide pelas vias amiloidogénica e não amiloidogénica. Adaptado de Patterson, C., et al, 2008.....	3
Figura 3. Flowchart com critérios de seleção para ensaios clínicos de fase III...	18
Figura 4. Flowchart com critérios de seleção para DA AD.....	19
Figura 5. Terapêutica com atuação na cascata amiloide .....	20
Figura 6. Terapêutica com atuação na proteína Tau .....	28

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

DA- Doença de Alzheimer

A $\beta$ - peptido beta amiloide

APP- proteína precursora amiloide

sAPPbeta- fragmento solúvel

CTFbeta-fragmento carboxi-terminal

BACE1- beta-secretase

PSEN1- presenilina-1

PSEN2- presenilina-2

GSK3-beta-glicogénio sintetase 3beta

CDK5- quinase dependente de ciclina 5

ERK2- quinase relacionado com o sinal extracelular 2

ADAS-cog- Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale

CDR-sb- Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes

DSM-IV- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

NINCDS–ADRDA- National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer's Disease and-related Disorders Association

MCI- défice cognitivo ligeiro

LCR- líquido cefalorraquidiano

PET- tomografia de emissão de protões

PiB- composto B <sup>11</sup>C Pittsburgh

t-Tau- Tau-total

p-Tau- Tau-fosforilada

FDG-18-fluorodeoxiglicose

RMI- ressonância magnética

AChEI- Acetilcolinaesterase

NMDA- antagonistas do recetor glutaminérgico N-metil-D-aspartato

AChE- enzima acetilcolinesterase

ICD-10- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

MMSE- Mini Mental State Examination

ADCS-ADL- Alzheimer's Disease Cooperative Study--Activities of Daily Living Inventory

ARIA - *Amyloid-Related Imaging Abnormalities*

Ig ev- Imunoglobulina endovenosa

AINE- Anti-inflamatório não esteróide

DIAN- Dominantly Inherited Alzheimer Network

NIA - National Institute on Aging

DIAN-TU- Dominantly Inherited Alzheimer Network- Trials Unit

API- Alzheimer's Preventive Initiative

## RESUMO

### **Introdução**

A Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa, cujos tratamentos atualmente disponíveis visam o controlo sintomático. No entanto, têm vindo a ser desenvolvidos fármacos dirigidos aos mecanismos patológicos subjacentes à doença, que têm como alvo o péptido ou agregados de beta amiloide e a proteína tau e potencialmente com impacto sobre o curso clínico da Doença de Alzheimer.

### **Objetivos**

Neste trabalho pretendemos realizar uma revisão bibliográfica da Doença de Alzheimer e uma revisão sistemática dos ensaios clínicos de fármacos modificadores da doença dirigidos ao péptido beta amiloide ou Tau aprovados para ensaios de fase III.

### **Desenvolvimento**

Realizámos uma pesquisa sistemática na base de dados Pubmed, “01/01/2006-31/12/2016”. Recorremos adicionalmente ao National Institutes of Health ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), onde realizámos uma pesquisa com as palavras-chave “Alzheimer Disease”+ “Interventional studies” “Phase 3, 01/01/2006 a 01/01/2017”, e à secção de resultados de ensaios clínicos disponíveis no Alzheimer Research Forum ([www.alzforum.org](http://www.alzforum.org)). Foram selecionados ensaios clínicos randomizados de fase III e de fase II com aprovação para progressão para fase III, cujos objetivos fossem a avaliação da eficácia clínica, funcional, segurança ou efeitos laterais do fármaco. O efeito nos biomarcadores, quando apresentados como *outcome* primário, foi também incluído.

### **Resultados**

Um total de quarenta artigos cumpria os critérios de seleção desta revisão. Destes trinta e seis correspondiam a estudos relativos a fármacos com atuação na cascata amiloide, dois eram relativos à proteína tau e dois estudos correspondiam a Doença de Alzheimer autossómica dominante. Dezasseeis fármacos com atuação na proteína beta amiloide foram aprovados para ensaios clínicos de fase III, pertencendo aos grupos de inibidores da gama secretase, inibidores da beta secretase, anti-agregantes, imunoterapia dirigida à proteína beta amiloide, imunoterapia inespecífica e outros mecanismos. Um fármaco com atuação na proteína Tau foi aprovado para ensaios clínicos de fase III. Oito ensaios clínicos não demonstraram benefícios clínicos ou funcionais. Quatro fármacos demonstraram alterações Amyloid-Related Imaging Abnormalities importantes. Três fármacos foram descontinuados face a falta de eficácia clínica. (Semagacestat, Tarenflurbil, Bapineuzumab). Vários ensaios clínicos encontram-se ainda a decorrer,



sem resultados disponíveis. Dois fármacos encontram-se a ser testados na Doença de Alzheimer autossômica dominante, ainda sem resultados.

### **Conclusão**

Fármacos cujas populações apresentavam doença em estadios moderado-severo não apresentaram bons resultados. Estudos cujos critérios de seleção eram exclusivamente clínicos não conseguiram atingir o outcome primário. A incidência de Amyloid-Related Imaging Abnormalities limitou a dose aplicada em alguns estudos, podendo contribuir para a falta de eficácia clínica. Em conjunto estes fatores podem ter contribuído para a ausência de resultados positivos nos estudos até agora concluídos. Critérios de seleção de doentes mais específicos para DA, em estádios mais precoces e doses de medicação adequadas poderão reverter este cenário.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Proteína beta amiloide; Proteína Tau; Terapêutica modificadora de doença; Imunoterapia.

## ABSTRACT

### **Introduction**

Alzheimer's disease is a neurodegenerative condition, whose only available treatment is purely symptomatic. However new drugs focus on pathological events of the disease, targeting amyloid cascade or in tau protein with potential impact on Alzheimer's disease clinical course.

### **Objectives**

This paper reviews the available literature for Alzheimer disease and reviews systematically drugs approved for phase III clinical trials, targeting amyloid protein or tau protein

### **Development**

We conducted a systematic research in the Pubmed database, "01/01/2006-31/12/2016, on the US' National Institutes of Health ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), using "Alzheimer Disease"+ "Interventional studies" "Phase III, 01/01/2006 to 01/01/2017", and to the results section of Alzheimer Research Forum. We selected phase III as well as phase II randomized clinical trials with approved progression to phase III, whose outcomes focused on clinical or functional outcomes, as well as security or side effects – biomarker effects, when presented as a primary outcome, were also included.

### **Results**

A total of forty articles were selected, while thirty-six corresponded to disease modifying drugs with amyloid target, two with tau protein target and two in autosomal dominant Alzheimer Disease. Sixteen drugs acting in beta amyloid protein were approved to phase III clinical trials, corresponding to the following pharmacological groups: gamma secretase inhibitors, beta secretase inhibitors, aggregate inhibitors, targeted immunotherapy, non-target immunotherapy, and others. One drug acting in Tau protein was approved to phase III clinical trial. Eight clinical trials did not show any positive clinical or functional outcome, while twenty-four clinical trials were still ongoing, without available results. Four drugs showed important Amyloid-Related Imaging Abnormalities, while three drugs were discontinued due to lack of clinical benefit. Several clinical trials are still ongoing, with unavailable results. Finally, two drugs are currently being tested in autosomal dominant Alzheimer disease, with no results yet garnered.

### **Conclusion**

The reviewed studies showed an extensive investigation into Alzheimer's disease therapeutics. Drugs whose populations present moderate to severe disease did not

perform well. Meanwhile, trials whose selection criteria were exclusive clinical couldn't reach their primary outcome. Amyloid-Related Imaging Abnormalities limited the dose used in some trials, which may contribute to a lack of clinical benefit. Several interventional and preventive studies are still ongoing, whose results are unavailable.

**Keywords:** Alzheimer's Disease; Beta amyloid protein; Tau protein; Disease modifying therapy; Immunotherapy.



# DESENVOLVIMENTOS E DESAFIOS NA TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

## 1.INTRODUÇÃO

### 1.1 Introdução Histórica à Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer, em 1906, na 37ª conferência de psiquiatras alemães, em Tübingen.[1]

Em 1901, no Frankfurt Asylum, Alzheimer tratou Auguste Deter, uma mulher de 50 anos que nos 8 meses anteriores desenvolveu progressivamente perda de memória, alterações da personalidade e comportamento, alteração do padrão do sono, e confusão. Ao longo do tempo, a sua condição clínica deteriorou, resultando numa afasia gradual e alectuamento. Acabou por falecer 5 anos mais tarde, por sépsis resultante de uma úlcera de decúbito.[1, 2]

Com o objetivo de determinar a etiologia desta condição clínica, Alzheimer estudou a morfologia e histologia do cérebro de Auguste Deter. Macroscopicamente, Alzheimer verificou que o córtex cerebral da doente apresentava atrofia, acompanhada do alargamento dos sulcos cerebrais. À avaliação microscópica, o médico descreveu as características histopatológicas que são atualmente conhecidas como o *hallmark* neuropatológicos desta condição neurodegenerativa: placas neuríticas e tranças neurofibrilares.[1]

Em 1910, o psiquiatra Emil Kraepelin introduziu pela primeira vez o epónimo Doença de Alzheimer.[2]

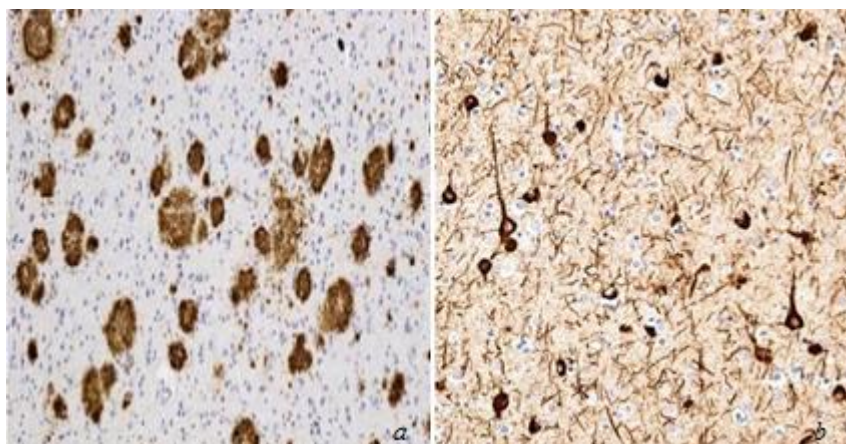
### 1.2 Epidemiologia da Doença de Alzheimer

A nível mundial, aproximadamente 47 milhões de pessoas vivem com demência, e estima-se que este valor duplique a cada 20 anos e se aproxime dos 131 milhões de doentes em 2050.[3]

A DA é a causa mais comum de demência, sendo responsável por 60 a 70% dos casos provocados por esta condição clínica.[4] A incidência e a prevalência da DA aumentam com a idade, estimando-se que estas dupliquem a cada 5 anos após a sexta década de vida. Com o aumento da esperança média de vida, e a consequente alteração do padrão demográfico, a DA tem vindo a aumentar. [5] A incidência anual de DA ronda os 9.9 milhões de novos casos, com 2.5 milhões no continente Europeu e 1.7 milhões no continente Americano.[6] Estima-se que a prevalência da DA na Europa seja de 5,05%, com uma incidência anual de 11,08 por cada 1000 pessoas. [7] Portugal é um país envelhecido, no qual se estima que existam entre 80000 e 115000 doentes com Doença de Alzheimer.[8]

### 1.3 Fisiopatologia da Doença de Alzheimer e sua correlação com alterações neuropatológicas e clínicas

A DA é uma doença neurodegenerativa, com um substrato neuropatológico característico. Os doentes com DA apresentam uma atrofia significativa do córtex cerebral, principalmente no lobo temporal medial e hipocampo [9]. No entanto, a sua presença não é suficiente para diagnosticar esta patologia. [9, 10] É no estudo microscópico do tecido cerebral que se detetam alterações neuropatológicas que são hoje consideradas o *hallmark* da DA: placas de péptido beta amiloide (A $\beta$ ) (extracelulares), e as tranças neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada (intracelulares). [11, 12] (Fig. 1).



*Figura 1. Alterações neuropatológicas da doença de Alzheimer.*

*a) Placas de A $\beta$  no neocórtex, utilizando imunohistoquímica com anticorpo anti- A $\beta$  H6F-3D b) Tranças neurofibrilares no córtex occipital, utilizando imunohistoquímica, com anticorpo p-Tau PHF-1. A acumulação destas duas proteínas, no córtex cerebral de um doente com demência, permite a realização de um diagnóstico definitivo de doença de Alzheimer. Adaptado de Montine, T.J., et al., 2012*

#### Fisiopatologia

A DA caracteriza-se pela acumulação no córtex cerebral de proteínas estruturalmente anómalas, resultantes de um incorreto processamento proteico. A acumulação excessiva destas proteínas é tóxica para as células neuronais, desencadeando uma série de eventos que contribuem para o desenvolvimento de um processo inflamatório. Dada esta relação, a DA pode ser enquadrada no grupo das proteinopatias. [13]

A DA associa-se também a diversos distúrbios bioquímicos, que ocorrem consequentemente a esta acumulação tóxica de proteína. Dentro destes desequilíbrios destaca-se uma produção excessiva de neurotransmissores excitatórios, uma diminuição dos níveis de acetilcolina, o desenvolvimento de disfunção mitocondrial, e a acumulação de radicais livres. Estas ocorrências culminam em perda de função neuronal e morte celular.[14]

### Proteína Beta-Amiloide (Teoria **Ba-ptist**)

O peptido A $\beta$  é gerado após clivagem de um precursor, a proteína precursora amiloide (APP), cujo gene se localiza no cromossoma 21q21.[15] O processamento da APP envolve a ação sequencial de duas enzimas, podendo ser processada por uma via amiloidogénica ou por uma via não amiloidogénica.[16]

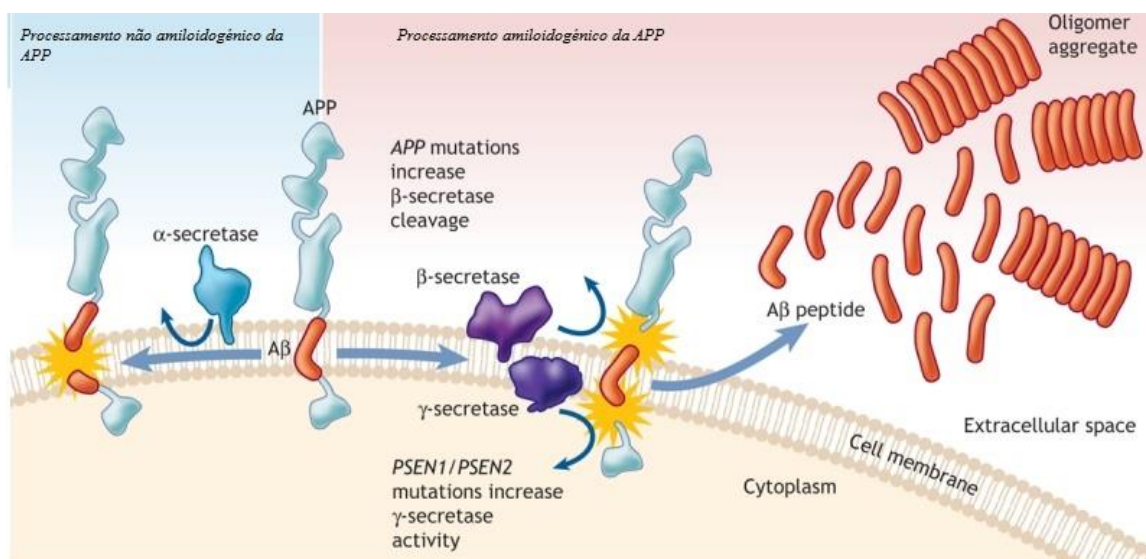


Figura 2. Processamento da proteína precursora amiloide pelas vias amiloidogénica e não amiloidogénica. Adaptado de Patterson, C., et al, 2008.

Na via não amiloidogénica, a APP é inicialmente catabolizada pela enzima alfa-secretase, originando um fragmento solúvel (sAPP $\beta$ ), e um fragmento carboxi-terminal (CTF $\beta$ ); de seguida, o fragmento CTF $\beta$  é clivado pela enzima gama-secretase, o que conduz à formação de péptidos solúveis, sem propensão amiloidogénica.[16] O processamento da APP, na via amiloidogénica, é realizado inicialmente pela enzima beta-secretase (BACE1), seguido da ação da gama-secretase, o que origina uma isoforma de A $\beta$  com 42 resíduos aminoácidos, A $\beta$  1-42, com propensão amiloidogénica.[17]

Mutações que envolvem os genes que codificam a APP, ou os genes responsáveis pelo seu processamento (presenilina-1 [PSEN1] ou presenilina-2 [PSEN2]), favorecem um catabolismo pela via amiloidogénica, aumentando o *ratio* Aβ42/Aβ40, culminando numa produção e deposição acrescida de Aβ. Estas alterações genéticas encontram-se na base dos casos de DA familiar, com hereditariedade autossómica dominante.[18] Ainda, os indivíduos com trissomia 21 apresentam um risco aumentado de vir a desenvolver DA por apresentarem três cópias do cromossoma 21 e a consequente sobre-expressão do gene APP.[19]

A remoção de Aβ é mediada por diversas vias proteolíticas, das quais se destacam: a neprilisina, moléculas chaperon (ApoE), vias lisossómicas (autofagia), e vias não lisossómicas (proteossomas).[20-23] Na forma esporádica da DA, poderá estar presente uma alteração do mecanismo de remoção de Aβ, que conduz a uma acumulação progressiva de oligómeros e fibrilas.[21]

Em condições fisiológicas, apenas uma minoria da Aβ gerada apresenta a isoforma Aβ1-42 (5-10%).[24] Na DA, existe uma produção preferencial da isoforma Aβ1-42, face a um desequilíbrio entre a produção e remoção de formas anómalas de Aβ. O material amiloide tende a depositar-se em várias regiões cerebrais, nomeadamente nas leptomeninges, córtex cerebral e na parede dos vasos sanguíneos, sendo que neste local denomina-se de angiopatia cerebral amilóide.[16, 25] Estes depósitos podem ser reconhecidos à avaliação microscópica através da coloração vermelho de congo.[26]

A evidência atual suporta que Aβ apresenta várias formas sinaptotóxicas, incluindo as fibrilas, pequenos oligómeros e protofibrilas.[13, 27] Contudo, os mecanismos pelos quais estes levam a dano sináptico e inflamação não se encontram completamente esclarecidos. Numerosas possibilidades encontram-se sobre investigação, incluindo a formação de estruturas *pore-like* com atividade de canal [28, 29], a presença de alterações nos recetores de glutamato e consequente excitotoxicidade, a presença de hiperexcitabilidade nos circuitos neuronais, o desenvolvimento de disfunção neuronal, falência lisossomal, alterações nas vias de sinalização relacionadas com a plasticidade sináptica, e ainda morte neuronal e neurogénese.[30, 31] Dado o conhecimento emergente relativo às etapas fisiopatológicas, novas estratégias terapêuticas poderão ser elaboradas, tendo como alvo terapêutico Aβ e as suas formas sinaptotóxicas.[31]

#### Proteína Tau (**Tau**-ist theory)

A proteína Tau é uma proteína cujo gene se encontra localizado no cromossoma 17q21.1, apresentando várias isoformas e diversas funções neuronais.[32] Através da sua ligação à tubulina, garante a estabilidade dos microtúbulos, sendo um dos constituintes do citoesqueleto



neuronal e contribui para o transporte celular de nutrientes e neurotransmissores.[33] A proteína Tau encontra-se localizada principalmente nos axónios, numa forma normalmente fosforilada e solúvel. O nível de fosforilação da tau é regulado por um equilíbrio entre proteína quinases e proteína fosfatases, responsáveis respetivamente pela fosforilação e desfosforilação da tau.[34, 35]

Na DA, ocorre uma fosforilação excessiva da proteína Tau, nos seus resíduos de serina e treonina. Esta hiperfosforilação torna-a insolúvel, o que interfere na sua função celular. [36, 37] Diversas quinases estão envolvidas na hiperfosforilação da Tau. Destas, destacam-se a glicogénio sintetase 3beta (GSK3-beta), a quinase dependente de ciclina 5 (CDK5) e quinase relacionado com o sinal extracelular 2 (ERK2).[38, 39] A hiperfosforilação conduz à formação de agregados de proteína Tau e à formação de tranças fibrilares intracelulares insolúveis. Esta agregação impede a ligação da Tau aos microtúbulos, interferindo com a sua estabilização, e levando a consequente colapso. [36, 37] As tranças da proteína tau surgem inicialmente no córtex entorrínico e no hipocampo, e vão progressivamente atingir outras regiões, como o neocórtex temporal, frontal e córtex parietal.[40]

Vários argumentos suportam o papel da proteína Tau na patogénese da DA. A severidade clínica da demência demonstra ter uma melhor correlação com a formação de tranças fibrilares de proteína tau hiperfosforilada do que com a acumulação de A $\beta$ . [41] Adicionalmente, a nível histológico, a proteína Tau acumula-se em locais nos quais não se encontram placas amiloides presentes, o que sugere que a proteína tau poderá ser um mediador da toxicidade da A $\beta$ . [40, 42] Muito provavelmente a DA resulta de uma fisiopatologia mista em que a amiloidose A $\beta$  potencia uma tauopatia incipiente que fica descontrolada.

#### 1.4 Fatores de Risco

A DA é uma doença multifatorial. O seu desenvolvimento encontra-se dependente de uma interação complexa entre fatores genéticos e fatores ambientais.

A idade avançada é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DA[43]. A incidência de DA aumenta a partir dos 65 anos, duplicando a cada 5 anos. O género feminino, estando associado a maior longevidade, apresenta igualmente maior probabilidade de vir a desenvolver DA.[44]

Uma história familiar positiva aumenta também a probabilidade de desenvolver esta patologia neurodegenerativa. Estimam-se que menos de 1% dos casos apresentem uma hereditariedade

autossômica dominante, associadas a mutações nos genes das proteínas APP, PSEN-1 e PSEN-2.[15, 45, 46]

A presença do alelo APOE-ε4 aumenta o risco de DA e diminui a idade da sua manifestação[47] Fatores de risco cardiovascular, como a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial, diabetes mellitus, e obesidade, têm demonstrado aumentar a probabilidade de desenvolver DA (sobretudo na meia idade). Estes fatores poderão mediar o desenvolvimento de lesões vasculares e aterosclerose, que conduzem a uma hipoperfusão cerebral crônica ou transitória, acelerando os processos neurodegenerativos. Além disso, a hipercolesterolemia também demonstrou modelar o padrão de clivagem da APP, aumentando a síntese de Aβ1-42.[48, 49]

Fatores de risco ocupacionais, como exposição a alumínio e chumbo, encontram-se associados a maior incidência de DA.[50, 51]

Outros fatores de risco, como traumatismo crânio-encefálico prévio, níveis elevados de homocisteína, e níveis diminuídos de ácido fólico, demonstraram também contribuir para um aumento do risco.[52-54]

Fatores nutricionais, como consumo reduzido de frutas e vegetais, e níveis reduzidos de atividade física, poderão eventualmente reduzir a reserva cognitiva, diminuindo o limiar para a manifestação da DA.[55] Fatores educacionais, como baixo nível de escolaridade, também poderão contribuir.[44]

### 1.5 Diagnóstico da Doença de Alzheimer

O diagnóstico de DA baseia-se nos critérios clínicos definidos pela Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) e pelo National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer’s Disease and-related Disorders Association, (NINCDS–ADRDA), 1984. [10] Estes realizam um diagnóstico de “possível” ou “provável” com uma sensibilidade de 81% e especificidade de 70%. A problemática da sua aplicação consiste na realização tardia do diagnóstico, num estadio severo onde a demência já se encontra estabelecida. [56] É necessário a exclusão de outras causas de demência ou distúrbios neuropsiquiátricos. A realização de um diagnóstico definitivo apenas é possível à autópsia ou por biópsia.[10]

Novos critérios de diagnóstico acrescentam a utilização de biomarcadores bioquímicos e imagiológicos, que refletem o processo fisiopatológico da DA, aumentando a especificidade do diagnóstico. [56, 57] Níveis reduzidos de Aβ1-42 no líquido cefalorraquidiano (LCR), e uma imagem amiloide positiva na tomografia de emissão de protões (PET), evidenciada por marcadores com composto B <sup>11</sup>C Pittsburgh (PiB) ou <sup>18</sup>F (florbetapir), traduzem um aumento da

carga amiloide cerebral. Níveis elevados de Tau-total (t-Tau) e Tau-fosforilada (p-Tau) no LCR, diminuição da captação de 18-fluorodeoxiglicose (FDG) no córtex temporo-parietal na PET, e presença de atrofia na porção medial, basal e lateral do lobo temporal, e medial do córtex parietal em estudos de imagem por ressonância magnética (RMI) refletem lesão neuronal.[56] Estes critérios permitem diagnosticar a doença numa fase mais precoce, pré-clínica, apenas com alterações patológicas, ou numa fase sintomática pré-demencial, na qual se incluem indivíduos com défice cognitivo ligeiro (MCI).[56]

Apesar da sua utilidade, os biomarcadores não são específicos de DA (quer a A $\beta$ , quer a tau encontram-se aumentadas nas demências vascular e demências por corpos de Lewi).[58] Além disso, no caso da proteína A $\beta$ , existe pouca correlação com a duração e a severidade da demência, não variando nos estádios mais tardio, sintomáticos da doença.[59] Assim, mais estudos são necessários que comprovem a utilidade destes biomarcadores.

## 1.6 Tratamento Sintomático

Os objetivos do tratamento da DA são a melhoria da capacidade cognitiva e funcional dos doentes, o aumento da sobrevivência e a melhoria da qualidade de vida, assim como a reversão das alterações clínicas e patológicas observadas.

Atualmente, apenas 2 grupos farmacológicos estão aprovados para o tratamento da DA: os inibidores da Acetilcolinaesterase (AChEI) e os antagonistas do recetor glutaminérgico N-metil-D-aspartato (NMDA).

### 1.6.1 Inibidores da Acetilcolinaesterase

A acetilcolina é um neurotransmissor neuronal importante, que se demonstrou ter um papel essencial na memória e cujos níveis estão diminuídos nos cérebros de doentes com DA. [60]. Os AChEI são um grupo farmacológico que interfere com a degradação da acetilcolina através da inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), contribuindo para um aumento dos níveis deste composto na fenda sináptica e melhorando a neurotransmissão colinérgica. A tacrina (1993) foi primeiro fármaco a ser aprovado como AChEI para o tratamento da DA, atualmente já não utilizada pela associação a hepatotoxicidade. Entretanto, outros 3 compostos foram aprovados: o donezepilo (1996) a rivastigmina (2000) e a galantamina (2001), designados de AChEI de segunda geração. Apesar de possuírem propriedades farmacológicas ligeiramente distintas, todos atuam através da inibição da enzima AChE, apresentando eficácia semelhante.[61]

Este grupo farmacológico tem sido considerado o *gold standard* da terapêutica da DA. Vários estudos randomizados, controlados e duplamente cegos, demonstraram melhoria das funções cognitivas relativamente à utilização de placebo. Adicionalmente, também foram detetados benefícios no comportamento, nas atividades da vida diária e na função global de doentes com DA ligeira a moderada.[62]

Os AChEI podem apresentar efeitos adversos gastrointestinais, nos quais se incluem náuseas, vômitos e diarreia, que se desenvolvem de uma forma dose-dependente. Existe evidência de menor incidência de efeitos adversos com o donezepilo, quando comparado com a rivastigmina. No entanto, através de uma titulação gradual da dose durante um período de 3 meses é possível desenvolver tolerância e assim minimizar os efeitos laterais deste composto.[63] Os AchEI associam-se também a alterações sintomáticas do ritmo cardíaco, designadamente bradicardias, bloqueios aurículo-ventriculares completos e taquiarritmias ventriculares, que podem manifestar-se através de tonturas e culminar em síncope.[64, 65]

Todos estes fármacos são administrados por via oral, sendo que a rivastigmina pode ainda ser administrada por via transdérmica. Neste caso, utilizam-se doses menores, obtendo-se uma mesma eficácia terapêutica.[63]

A utilização deste grupo farmacológico está recomendada na DA ligeira a moderada. No entanto, estes fármacos não demonstram qualquer efeito na evolução da DA, sendo a sua utilidade limitada. Além disso, a sua descontinuação leva à perda dos benefícios observados.[63]

#### 1.6.2 Antagonistas do recetor glutaminérgico N-Metil-D-Aspartato

O glutamato é um importante neurotransmissor excitatório cerebral, sendo essencial para a atividade sináptica. A A $\beta$  provoca uma disfunção do recetor glutaminérgico N-metil-D-aspartato, conduzindo a uma hiperativação destes recetores. Face a esta excessiva atividade excitatória, verifica-se um influxo celular exagerado de Ca<sup>2+</sup>, com consequente produção de radicais livres e outras enzimas que conduzem a degeneração neuronal.[66]

A Memantina é um antagonista não competitivo do recetor glutaminérgico N-metil-D-aspartato, aprovada em 2003, que reduz a neurotoxicidade mediada por este recetor. A sua utilização demonstrou melhoria da função cognitiva, comportamento e atividades da vida diária em doentes com DA moderada a severa, estando recomendada a sua utilização neste grupo. [66]

#### 1.7 Terapêutica Modificadora de Doença de Alzheimer

A escassez de resultados da terapia sintomática e o avanço no conhecimento da doença tem dirigido a investigação atual para o desenvolvimento de fármacos que possam retardar ou mesmo impedir o desenvolvimento da DA. Com base em conhecimentos da fisiopatologia, têm sido desenvolvidos compostos com o objetivo de intervir em dois dos eventos considerados centrais na patogénese desta doença: a acumulação de placas de A $\beta$ , e a formação de tranças intracelulares de proteína tau hiperfosforilada. Esta abordagem designa-se por terapêutica modificadora de doença. [67]

A maioria da investigação científica a ser realizada tem tido como foco a modelação da deposição de A $\beta$ . Assim, nestas estratégias terapêuticas estão incluídos fármacos/agentes terapêuticos que levam à (i) diminuição da produção de A $\beta$ , (ii) ao aumento da sua eliminação, ou (iii) à redução da sua agregação. [67]:

i) Diminuição da produção da A $\beta$  tem-se baseado na utilização de fármacos que interferem na ação das enzimas responsáveis pelo processamento da APP. Dentro deste grupo, incluem-se os inibidores e os modeladores da gama secretase, os inibidores da beta secretase, e os potenciadores da alfa secretase.[67, 68] ;

ii) Eliminação dos depósitos da A $\beta$  tem sido procurada através da imunoterapia. Esta engloba a administração de anticorpos monoclonais (passiva), ou a administração de vacinas (ativa).[69, 70] O mecanismo de atuação da imunoterapia ainda não se encontra bem esclarecido. No entanto há alguma evidencia que os anticorpos com conformação seletiva poderão desencadear uma resposta humoral, com consequente fragmentação direta das placas senis. [71] Além desta resolução direta, quando o anticorpo se apresenta em concentrações elevadas o suficiente para ser detetável a nível do LCR, captura o A $\beta$  solúvel e promove a sua retirada do compartimento cerebral para a periferia, no designado “peripheral sink effect”. [72] A ativação de células da microglia e fagocitose dos depósitos de amiloide, a ativação fagocítica das células da microglia, não mediada por complemento poderão ser outros dos mecanismos envolvidos.[71, 73] A imunoterapia poderá ainda promover a neutralização de oligómeros tóxicos, a alteração do equilíbrio e promoção de efluxo, ou mesmo a hidrólise por imunoglobulinas.[74] A administração de vacinas com A $\beta$ 42 sintético, com o objetivo de induzir anticorpos anti-A $\beta$ 42 (imunoterapia ativa) demonstrou-se promissora em vários ensaios pré clínicos.[75] Contudo o benefício observado não foi transposto para os ensaios clínicos.[76] Além disso, num estudo de Fase IIa, 6% dos doentes imunizados desenvolveram efeitos laterais adversos importantes, como meningoencefalite asséptica, o que limitou a continuidade da investigação desta linha terapêutica.[77]

iii) Prevenção da agregação da A $\beta$ , através da utilização de compostos que interferem na agregação de monómeros em oligómeros e/ou de oligómeros em fibrilas é outra linha de

investigação. A agregação da proteína A $\beta$  é mediada pela interação com metais, nomeadamente o zinco, o cobre e o ferro. [78-80] Estes, em conjunto com os glicosaminoglicanos sulfatados e os proteoglicanos contribuem para a fibrinogénese, através da promoção da transição de A $\beta$  para uma conformação beta pregada, protegendo as formas fibrilares da proteólise.[81, 82] Assim, a utilização de compostos que interfiram com a agregação dos monómeros e oligómeros, ou que interfiram na homeostasia dos biometais são linhas terapêuticas a considerar.

iv) Prevenção da agregação da proteína Tau, através de recurso a compostos que diminuam a sua síntese, interferindo com a fosforilação ou agregação da tau, ou que aumentem a sua eliminação[83]. Os estudos relativos à modelação da proteína tau não se encontram num estado tão avançado quanto os que se focam na linha de A $\beta$ . Alguns dos compostos que têm sido investigados são o azul de metileno, o lítio, o valproato e o tideglusib. Alguns esforços têm sido feitos no sentido de desenvolver vacinas anti-tau.[84]



## 2. RACIONAL E OBJETIVOS

Atendendo aos progressos recentes nesta área de investigação, realizámos uma revisão sistemática dos fármacos modificadores de DA que interferem com a A $\beta$  ou a proteína Tau. Esta revisão sistemática foi realizada com o objetivo de clarificar a evidência existente para a utilização de fármacos modificadores da proteína A $\beta$  ou da proteína Tau, aprovados para a realização de ensaios clínicos de fase III em doentes com Alzheimer, com base nos seus resultados clínicos, funcionais e patológicos. Foi ainda realizada revisão dos estudos preventivos atualmente a serem realizados na forma autossómica dominante da DA.





### 3. MÉTODOS

#### 3.1 Tipo de estudo

Estudo de revisão sistemática dos fármacos modificadores de DA, aprovados para a realização de ensaios clínicos de fase III.

#### 3.2 Critérios de Seleção

##### 3.2.1 Tipos de Estudos

Artigos originais, relativos a ensaios clínicos de fase III (concluídos ou em curso) randomizados, duplamente cegos, e controlados por grupo placebo, publicados entre 2006 e 2016. Os ensaios clínicos de fármacos modificadores da DA na modelação da A $\beta$  ou da proteína Tau. Os artigos escritos na língua inglesa.

##### 3.2.2 Tipos de Participantes

Os participantes selecionados deverão ter um diagnóstico de DA ou MCI, de acordo com os critérios de diagnóstico da International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [85], DSM IV ou V [86] NINCDS-ADRDA [56], MMSE (Mini Mental State Examination), ou com confirmação patológica (biomarcadores A $\beta$  ou Tau no LCR, ou imagem amiloide positiva com 18-F ou alteração do metabolismo de FDG).

##### 3.2.3 Intervenção

A intervenção incluiu fármacos modificadores da DA, que atuam na via da A $\beta$ , ou na proteína Tau, aprovados para a realização de ensaios clínicos de fase III.

##### 3.2.4 Fonte de Informação

Foi realizada uma pesquisa sistemática na base de dados Pubmed, a 14 de Novembro de 2016, utilizando os termos "Alzheimer's disease" AND "drug therapy" AND "Phase 3" AND "01/01/2006-01/01/2017"; "Alzheimer's disease" AND "treatment" AND "amyloid beta" AND "Phase 3" AND "01/01/2006-01/01/2017"; e "Alzheimer's disease" AND "treatment" AND "Tau" AND "Phase 3" AND "01/01/2006-01/01/2017".

Recorremos adicionalmente ao *website* do *National Institutes of Health* dos EUA ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), realizando-se uma pesquisa com as palavras-chave "Alzheimer Disease"+ "Interventional studies" Phase 3, 01/01/2006 a 01/01/2017, e ao *Alzheimer Research Forum*, na

secção de ensaios clínicos ([www.alzforum.org](http://www.alzforum.org)), onde foram pesquisados fármacos atualmente a realizarem ensaios clínicos apresentando como alvo a A $\beta$  ou a proteína tau.

Realizámos ainda uma pesquisa no *National Institutes of Health* com o objetivo de avaliar estudos preventivos a ser realizados na forma autossómica dominante da DA, utilizando as palavras chave “Alzheimer Disease”+ “Dominant”.

### 3.2.5 Resultado dos estudos

Pretendeu-se avaliar os outcomes primários dos diferentes estudos. A segurança e tolerabilidade do tratamento poderá ser medida pela incidência de efeitos adversos e desistência do ensaio clínico. A eficácia clínica poderá ser avaliada através do efeito na função cognitiva, medido pela aplicação de escalas de avaliação cognitiva: MMSE e do ADAS-cog, e escalas para avaliação de atividades da vida diária: através do Alzheimer's Disease Cooperative Study--Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL). O efeito nos níveis de biomarcadores de deposição amiloide (A $\beta$  no LCR e 18F-PET) e de lesão neuronal (t-Tau e p-Tau no LCR, FDG-PET ou RMI) quando aplicados como outcome primário, foi também incluído.

### 3.3 Critérios de Exclusão

Todos os ensaios que utilizavam fármacos modificadores da DA que não tinham como alvo a proteína A $\beta$  ou Tau. Artigos não originais. Ensaios clínicos não randomizados, não duplamente cegos, e não sujeitos a controlo. Fármacos não foram aprovados para a realização de ensaios clínicos de fase III. Artigos que não reportam resultados, ou cujos resultados não abrangem a função cognitiva, capacidade funcional, ou biomarcadores, não foram incluídos. Artigos com publicação anterior ao ano 2006, ou não publicados na língua inglesa.



#### 4. RESULTADOS

Na base de dados Pubmed, foram identificados 540 resultados para a pesquisa realizada (Fig.3). Destes, com base no resumo/abstract e nos critérios de exclusão, obtiveram-se 82 manuscritos que cumpriam os critérios de inclusão. Após avaliação dos artigos, obtiveram-se 10 estudos elegíveis na Pubmed. No registo de ensaios clínicos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), foram identificados 267 resultados, dos quais apenas 28 correspondiam a ensaios clínicos de fase III relativos a fármacos modificadores da DA com alvo amiloide ou tau que cumpriam os critérios de inclusão e de exclusão. Na secção de ensaios clínicos do Alzheimer Research Forum não foram encontrados estudos adicionais que complementassem a pesquisa. A última pesquisa foi realizada a 24 de fevereiro de 2017.

Relativamente à DA autossómica dominante, identificámos 11 resultados no registo de ensaios clínicos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), dos quais 2 correspondiam a ensaios clínicos a ser realizados preventivamente (Fig.4) (última pesquisa foi realizada a 21 de março de 2017).

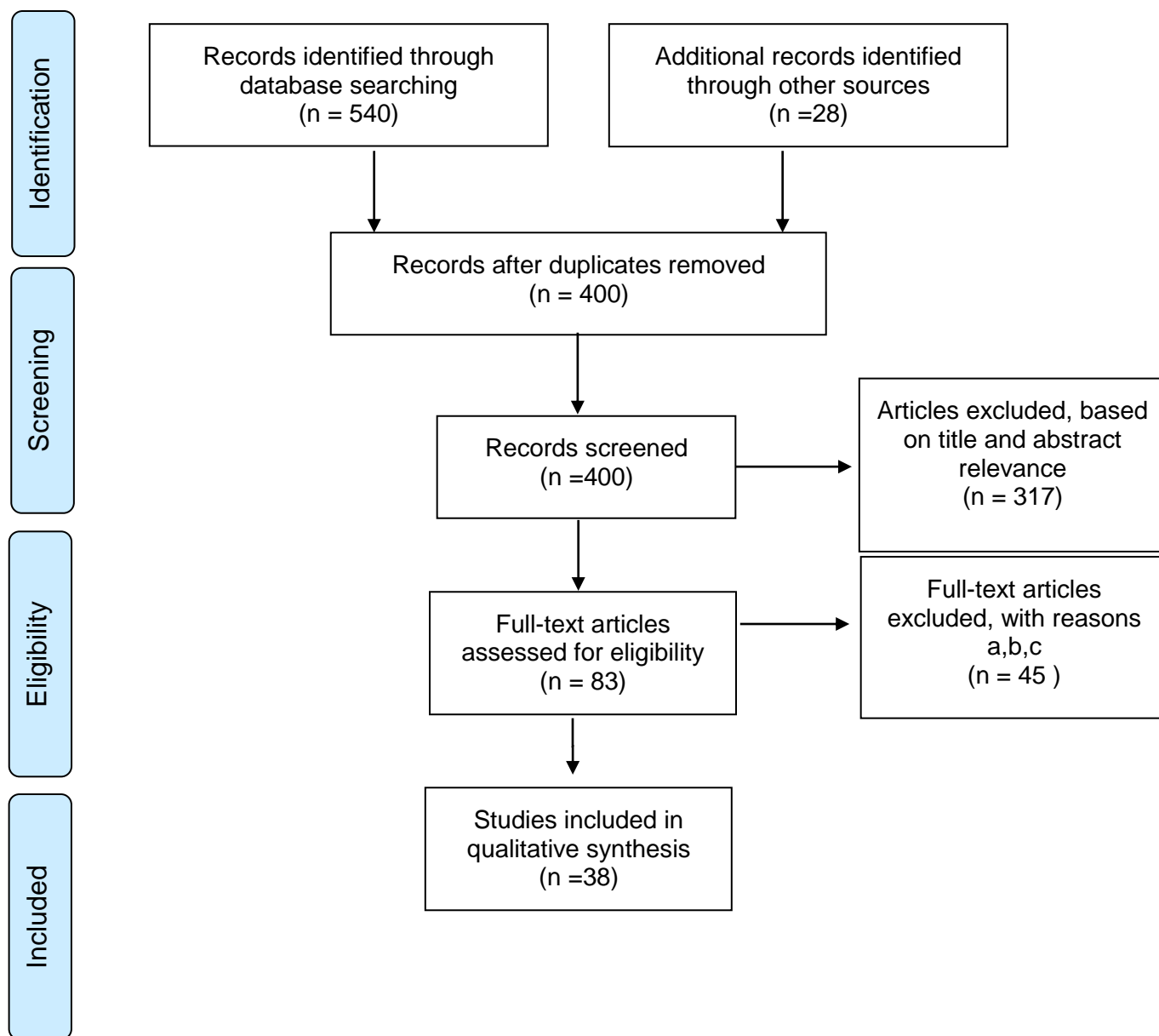


Figura 3. Flowchart com critérios de seleção para ensaios clínicos de fase III.

<sup>a</sup>Não ser ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado de fase 3. <sup>b</sup>Alvo: não atuar proteína beta amiloide ou Tau. <sup>c</sup> Não ser artigo escrito em língua inglesa. Adaptado de PRISMA 2009

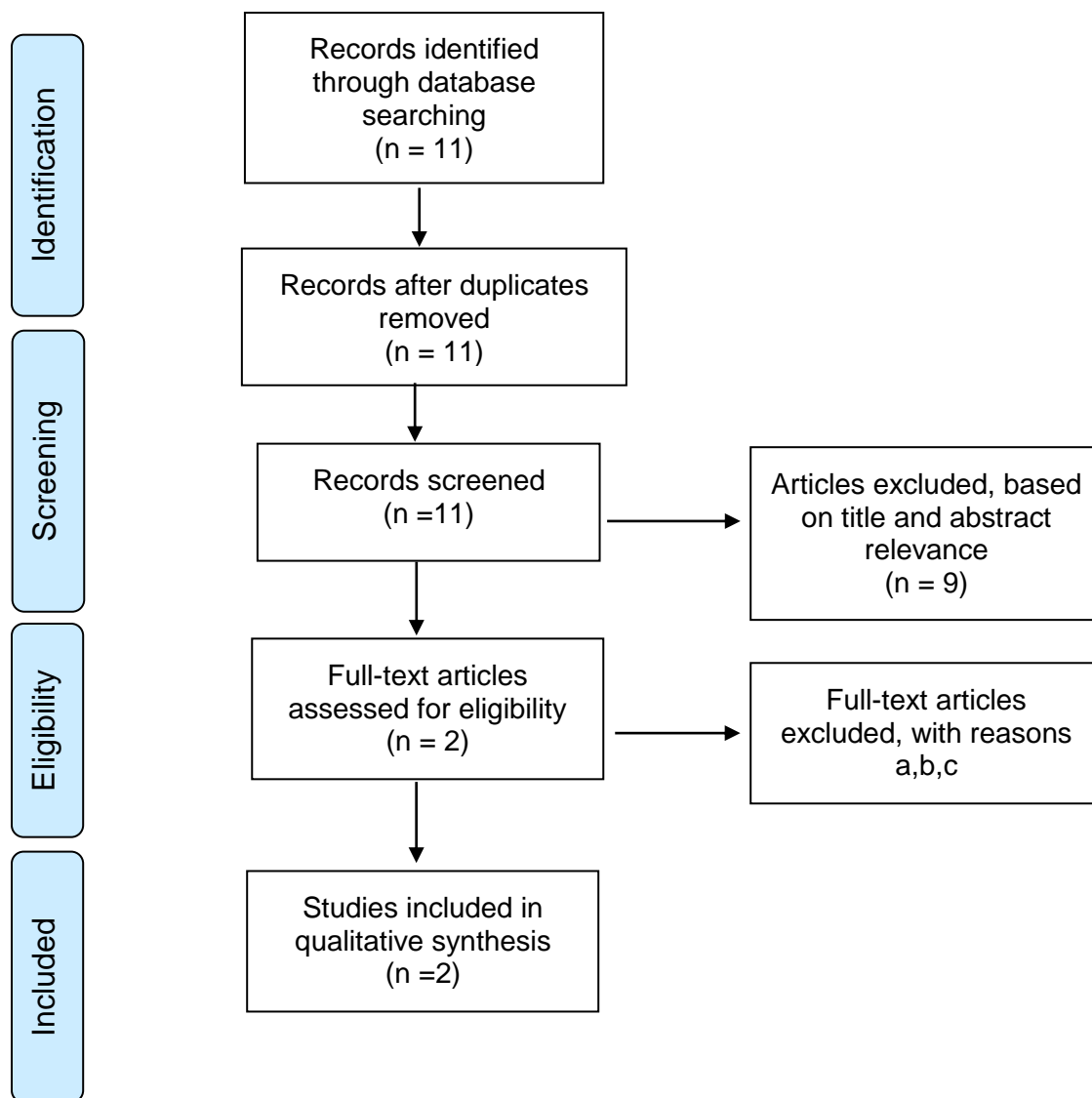


Figura 4. Flowchart com critérios de seleção para DA AD.

<sup>a</sup>Não ser ensaio clínico randomizado preventivo. <sup>b</sup>Alvo: não atuar proteína beta amiloide ou Tau. <sup>c</sup> Não ser artigo escrito em língua inglesa. Adaptado de PRISMA 2009.

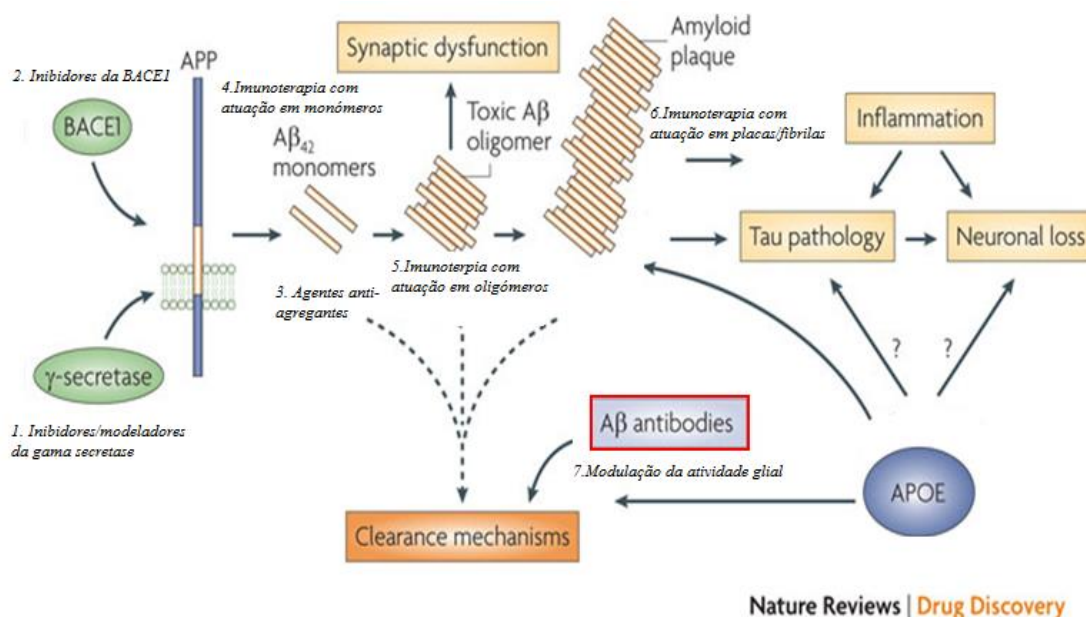


Figura 5. Terapêutica com atuação na cascata amiloide

1. Inibidores gama secretase: Semagacestat; Tarenflurbil. 2. Inibidores beta secretase: Verubecestat; AZD3293; Elebecestat; JNJ-54861911. 3. Anti-agregantes: ALZT-OP. 4. Imunoterapia com atuação em monómeros: Solanezumab. 5. Imunoterapia com atuação em oligómeros: Aducanumab; Crenezumab; Igev. 6. Imunoterapia com atuação em placas/fibrilas: Aducanumab; Bapineuzumab; Ganterenumab; Crenezumab; Igev. 7. Modulação da atividade glial: Crenezumab; Igev. Adaptado de Citron, M., 2010.

Quarenta artigos cumpriam os critérios de seleção desta revisão. Trinta e seis correspondiam a estudos relativos a fármacos com atuação na cascata amiloide, dois relativos a atuação na proteína tau e dois correspondentes a estudos na DA autossômica dominante. Optámos por apresentar os resultados com base no mecanismo de ação principal (Anexo I, Tabela I; Anexo II, Tabela II).

#### 4.1 Fármacos modeladores $A\beta$

Neste grupo de ensaios estão incluídos fármacos com atividade a níveis diferentes do processo fisiopatológico de processamento da APP e do peptídeo  $A\beta$  (Fig 5).

##### 4.1.1 Inibidores Gama secretase

###### Semagacestat

O Semagacestat é um composto desenvolvido como inibidor da gama secretase, que reduz a produção de  $A\beta_{1-40}$  e  $A\beta_{1-42}$ . O modelo de atuação deste fármaco baseia-se no princípio de que



a redução da função da gama secretase reduz o processamento da APP, diminuindo a produção de A $\beta$  (Fig5). Em ensaios pré-clínicos, verificou-se uma diminuição dos níveis de A $\beta$  plasmático assim com das placas amilóides após administração de semagacestat. [87, 88] Ensaios clínicos preliminares de fase II apenas, demonstraram uma redução de A $\beta$  plasmática, mas não no LCR [89-91] Este composto é o primeiro inibidor da gama secretase a ser aprovado para a realização de ensaios clínicos de fase III. Foi submetido a dois ensaios clínicos de fase III, que falharam na demonstração de eficácia nos *endpoints* primários, tendo havido uma interrupção precoce do estudo. [92, 93] Foram identificados efeitos adversos clinicamente relevantes no grupo experimental, dos quais se destacam maior incidência de cancro de pele e infeções.[92, 93] Com base nos resultados dos ensaios clínicos de fase III, a Eli Lilly decidiu descontinuar o desenvolvimento do semagacestat.[94]

#### Tarenflurbil

O Tarenflurbil, ou Flurbiprufeno-R, é um R- enantiómero do anti-inflamatório não esteroide (AINE) flurbiprofeno. Este composto atua como modelador da enzima gama secretase, diminuindo seletivamente a produção do peptídeo mais amiloidogénico (A $\beta$ 1-42), sem afetar a clivagem da gama secretase de outros substratos, como o Notch.[95] (Fig 5) Ensaios pré clínicos in-vitro e in-vivo demonstraram uma redução dos níveis cerebrais de A $\beta$ 1-42, da carga de placas amiloides e melhoria na aprendizagem [96-98] Estudos preliminares de fase I com doses diárias de 400-1600mg demonstraram baixa exposição no compartimento cerebral, sem alteração dos níveis Ab1-42.[99] Ensaios clínicos de fase II com as doses mais elevadas (800-1600mg/dia) demonstraram boa tolerância ao fármaco, com melhoria funcional no grupo com DA ligeira, levando à realização de ensaios clínicos de fase III na dosagem mais elevada (1600mg/dia).[100] Não se verificou qualquer eficácia clínica cognitiva ou funcional neste ensaio, sendo detetadas uma maior incidência de tonturas, anemia e infeções no grupo experimental. [95]. Com base nos resultados dos ensaios clínicos de fase III, a Myriad Genetics decidiu descontinuar o fármaco.[101]

#### 4.1.2 Inibidores Beta Secretase

##### Verubecestat

O Verubecestat é uma pequena molécula desenvolvida a partir da *isothioureia*. O seu modelo de atuação baseia-se na inibição das enzimas BACE1 e BACE2, reduzindo o processamento amiloidogénico da APP, diminuindo a produção de A $\beta$  (Fig.5). [102] Em ensaios pré-clínicos e ensaios clínicos de fase I, o verubecestat demonstrou ser um fármaco bem tolerado,

apresentando-se como um inibidor potente e efetivo dos péptidos A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42 e sAPPB nos compartimentos plasmático, LCR e cortical. [102]

O verubecestat é o primeiro inibidor da BACE a ser aprovado para a realização de ensaios clínicos de fase III. A farmacêutica Merck encontra-se a realizar dois ensaios clínicos de fase III, nos quais se pretende avaliar a eficácia clínica e segurança do fármaco. [103] A Merck anunciou que o ensaio EPOCH seria interrompido precocemente, face a análises internas que revelaram ausência de eficácia.[104] O ensaio clínico APECS continuará a decorrer, com resultados espectáveis em 2019.[104]

#### AZD3293

O AZD3293 é também um composto cuja atuação se baseia na inibição da enzima BACE1.[105] Um estudo pré-clínico sobre o perfil farmacológico do AZD3293, in vivo e in vitro, demonstrou uma redução dose dependente das concentrações de plasmáticas, no LCR e no compartimento cerebral de A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42 e sAPPbeta.[105] O composto pareceu ser bem tolerado em estudos de fase I, conduzindo a reduções nos níveis plasmáticos e no LCR de A $\beta$ . [106] Atualmente, a Eli Lilly & Co. e a AstraZeneca encontram-se a realizar os ensaios clínicos de fase III DAYBREAK-ALZ e AMARANTH, onde se pretende avaliar a eficácia clínica do fármaco, cujos resultados ainda não se encontram disponíveis. [107]

#### Elebecestat

O elebecestat é uma pequena molécula produzida que atua como um inibidor da BACE, interferindo no processamento amiloidogénico de A $\beta$  (Fig. 5).[108] Ensaios pré-clínicos demonstraram uma redução de A $\beta$  nos compartimentos cerebrais, plasmáticos e no LCR.[108] Ensaios clínicos de fase I demonstraram uma redução nos níveis de A $\beta$  plasmáticos, assim como uma diminuição dose dependente dos níveis de proteína amiloide do LCR.[109-111] O elebecestat também demonstrou boa tolerabilidade e segurança.[110] A Eisai encontra-se a realizar dois ensaios clínicos de fase III, o MissionAD1 e MissionAD2, onde se pretende avaliar a eficácia clínica deste composto, cujos resultados ainda não se encontra disponíveis. [112]

#### JNJ-54861911

O JNJ-54861911 é um fármaco cujo mecanismo de ação se baseia na inibição da BACE. [113] (Figura 5) Ensaios clínicos de fase I demonstraram que o JNJ-54861911 tem uma elevada penetrância no sistema nervoso central, sendo bem tolerado, reduzindo as concentrações plasmáticas e no LCR de A $\beta$ 1-40, tanto em indivíduos saudáveis como com DA ligeira. [113-115] A

Janssen encontra-se a testar a eficácia clínica do JNJ-54861911 num ensaio clínico de fase III, cujos resultados ainda não se encontram disponíveis.[116]

## 4.2. Imunoterapia dirigida à A $\beta$

### 4.2.1 IT com ação predominante em monómeros A beta

#### Solanezumab

O Solanezumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1, dirigido ao domínio médio do péptido A $\beta$ , que atua nas formas solúveis monoméricas da proteína A $\beta$ , mas não nas fibrilares (Figura 5). [74] Ensaio pré-clínicos demonstraram redução dos défices de memória, mas não demonstraram efeito na redução das placas amiloides. [74] Ensaio clínicos anteriores (fase I e II) demonstraram ser um fármaco bem tolerado, sem efeitos laterais significativos, com um aumento dos níveis de A $\beta$  no LCR e plasma. [117, 118]

O solanezumab foi submetido a dois ensaios clínicos de fase III, na DA ligeira a moderada. [119]. Na dose de 400mg não demonstrou benefícios clínicos cognitivos ou funcionais. Um subgrupo com DA ligeira demonstrou redução do declínio cognitivo, no entanto sem significado estatístico. Os doentes com DA ligeira dos dois ensaios apresentaram benefício estatisticamente significativo para as funções cognitivas e também para a atividade funcional. Este benefício teve aparecimento tardio, consistente com o facto de estes fármacos serem modificadores de doença. [119, 120] O solanezumab apresentou uma menor incidência de imagens anormais associadas a amiloide, *Amyloid-Related Imaging Abnormalities* (ARIA). [119] A extensão a estes ensaios, EXPEDITIONEXT, pretende monitorizar a eficácia e segurança prolongada na administração de solanezumab, durante 104 semanas.[121]

Face ao efeito positivo em doentes em fase mais precoce, a Eli Lilly & Co. realizou o ensaio clínico EXPEDITION3 em doentes com DA ligeira.[122] Os resultados deste ensaio não demonstraram atingir o *endpoint* primário. [123] Encontram-se ainda a decorrer dois ensaios clínicos de fase III em fases mais precoce, que pretendem avaliar a eficácia na administração do solanezumab na população de doentes com pródromo de DA (EXPEDITIONPRO) e na população de indivíduos mais velhos que se encontram em risco de perda de memória (A4), ainda sem resultados disponíveis.[122, 124]

### 4.2.2 Imunoterapia com ação em oligómeros, fibrilas e placas A $\beta$ / predominante em formas agregadas

#### Aducanumab

O aducanumab é um anticorpo monoclonal humano, derivado da IgG1, que atua através de clones de células B direcionadas a epítomos específicos presentes nas placas de proteína A $\beta$  anômala, aumentando a sua eliminação (Fig.5). Apresenta alta afinidade para formas agregadas de A $\beta$ , como oligômeros solúveis e fibrilas insolúveis, não afetando monômeros.[125] Um ensaio preliminar (fase I) apresentou tolerabilidade e segurança aceitável, demonstrando, contudo, presença de edema vasogénico (ARIA-e) em estudos de imagem, com incidência superior em doses mais elevadas (10mg/Kg) e em indivíduos com homozigotia para o alelo APOE- $\epsilon$ 4. Demonstrou ainda uma redução dos níveis de A $\beta$  cerebral, assim como resultados cognitivos positivos nos *outcomes* secundários.[125] Consequentemente, o aducanumab foi aprovado para a realização de dois ensaios clínicos de fase III, o 221AD301 ENGAGE e o 221AD302 EMERGE, que pretendem avaliar a eficácia clínica deste fármaco, em doentes com DA ligeira, com resultados ainda não disponíveis.[126, 127]

#### 4.2.3Imunoterapia A $\beta$ com atuação em fibrilas

##### Bapineuzumab

O bapineuzumab é uma forma humanizada do anticorpo monoclonal de murino 3D6, derivado da IgG1, que apresenta como alvo a porção N terminal da A $\beta$ . [128] A sua atuação baseia-se na ligação a formas fibrilares e solúveis de A $\beta$ , induzindo fagocitose através da ativação das células da microglia e produção de citocinas. [129] (Fig.5) Ensaios pré-clínicos demonstraram uma redução do número de placas amiloide e também melhoria comportamental.[73, 130] Um ensaio clínico de fase I demonstrou pela primeira vez alterações ARIA-e em fármacos modificadores de DA, reversíveis ao longo do tempo.[131] Ensaios clínicos de fase II demonstraram uma tendência para resposta em não portadores do alelo APOE- $\epsilon$ 4.[132] Como tal, o bapineuzumab foi submetido a quatro ensaios clínicos de fase III (301, 302, 3000, 3001), nos quais nenhum obteve benefício cognitivo e funcional. Análises dos biomarcadores indicaram que, apesar do bapineuzumab atingir o seu alvo, esta interação não apresenta benefício; nos portadores do alelo APOE- $\epsilon$ 4 verificou-se uma ligeira diminuição de A $\beta$  e clearance da Tau-p, mas não foi demonstrada igualmente qualquer utilidade clínica. [133-136] Com base nestes resultados, a Pfizer e a Johnson & Johnson terminaram o desenvolvimento do bapineuzumab.[137, 138]

##### Gantenerumab

O gantenerumab é um anticorpo monoclonal humano do tipo IgG1, otimizado in vitro, com afinidade subnanomolar para se ligar a epítomos das fibrilas A $\beta$ , reconhecendo quer porções N-terminais, quer porções centrais da proteína.[139] O seu mecanismo de ação não é bem

compreendido, envolvendo possivelmente a ativação de células da glia com indução de fagocitose, desagregação direta das placas A $\beta$  ou a sequestração de A $\beta$  através da formação de complexos antígeno-anticorpo.[140] (Fig.5) Em ensaios clínicos anteriores de fase I, o gantenerumab demonstrou ser bem tolerado e seguro, apesar de se encontrar associado a efeitos ARIA-e nas áreas de maior redução amiloide.[141]

A Roche submeteu o gantenerumab a dois ensaios clínicos de fase III em doentes, um em doentes com pródromo de DA (Scarlet RoAD) e outro em doentes com DA ligeira, com o objetivo de avaliar os efeitos cognitivos e funcionais do gantenerumab, assim como alterações imagiológicas na PET.[142] [143]. A Roche decidiu suspender a dose no ensaio clínico Scarlet RoAD, face à ausência de eficácia clínica.[144] Os doentes continuarão a ser seguidos no ensaio clínico para a realização de análises adicionais.[145]

#### 4.2.4Imunoterapia com atuação predominante em oligómeros e fibrilas

##### Crenezumab

O crenezumab consiste num anticorpo monoclonal humanizado de uma isoforma de IgG4, com alta afinidade para oligómeros e fibrilas de formas A $\beta$ . Esta subclasse de anticorpo tem a vantagem de reduzir a sobre-ativação da microglia através do recetor Fc. A sua atuação baseia-se na estimulação da fagocitose amiloide, eliminando A $\beta$  sem sobre-estimar a função das células efectoras da microglia, reduzindo a libertação de citocinas inflamatórias na tentativa de evitar efeitos laterais como edema vasogénico (Fig.5). [146] Um ensaio pré-clínico demonstrou a redução de placas amiloides. [146] Ensaios clínicos de fase I demonstraram a eficácia e segurança do fármaco, sem evidência de alterações ARIA, permitindo a utilização de doses mais elevadas.[146] Ensaios clínicos de fase II sugeriram uma possível eficácia na DA ligeira, assim como nos níveis de A $\beta$  no LCR.[147] O crenezumab foi aprovado para ensaio clínico de fase III (CREAD), em 750 doentes com pródromo de Alzheimer, com a administração mensal endovenosa e evidência de doença por biomarcador, que pretende avaliar a eficácia cognitiva através CDR-SB.[148]

#### 4.2.5 Imunoterapia inespecífica

##### Imunoglobulina Endovenosa

A imunoglobulina endovenosa (Ig ev) é um produto fracionado do sangue, utilizado no tratamento de diversas condições médicas. O mecanismo de ação presumido baseia-se na existência de anticorpos policlonais que ocorrem naturalmente contra a A $\beta$ , interferindo com o metabolismo de A $\beta$ , e cujo número se encontra reduzido em doentes com DA.[149, 150]. Assim, a Ig poderá atuar diretamente através da indução da clearance da proteína amiloide, ou contrariando a sua

toxicidade (Fig.5). Poderá ainda ter efeitos imunomoduladores, induzindo uma resposta fagocítica não inflamatória da microglia.[151] Um ensaio clínico de fase II não demonstrou alteração nos valores de A $\beta$ 1-40, sugerindo apenas uma ligeira melhoria no metabolismo cerebral.[149] Outro ensaio clínico de fase II demonstrou uma redução da atrofia cerebral e melhoria dos parâmetros cognitivos.[152]

A Baxalta realizou dois ensaios clínicos de fase III, com o objetivo de avaliar a eficácia clínica (ADAS-Cog) e funcional (ADCS-ADL) deste fármaco.[153] Um ensaio não demonstrou diferença significativa entre o grupo experimental e o placebo, o que levou à cessação precoce do outro estudo.[154, 155]

O Instituto Grifols encontra-se a realizar um ensaio clínico de fase III com administração conjunta de Ig ev e albumina, com o objetivo de avaliar a sua eficácia clínica e funcional, com resultados ainda não disponíveis.[156]

#### 4.3 Inibidores da agregação A $\beta$

##### ALZT-OP1

O ALZT-OP1 é um composto que combina o cromoglicato e o iboprufereno. O cromoglicato possivelmente atua como um inibidor da agregação dos monómeros de A $\beta$ , diminuindo o nível de A $\beta$  solúvel. [157](Fig.5) O iboprufereno é um AINE que demonstrou uma função protetora relativamente ao desenvolvimento da DA.[158] O seu efeito neuroprotetor tem sido atribuído à sua capacidade de modelar a atividade da gama-secretase, e não à inibição da ciclo-oxigenase.[96]. Um estudo de fase I com o objetivo de estudar a farmacocinética e a farmacodinâmica deste composto foi concluído, ainda não sendo conhecidos os resultados.[159] Encontra-se a ser realizado um ensaio clínico de fase III, onde se pretende avaliar a eficácia clínica do fármaco, com resultados ainda não disponíveis. [160]

##### Oligomanurato de Sódio

O oligomanurato de sódio é um oligossacarídeo que estimula a eliminação da proteína amiloide, e que demonstrou atuar como um inibidor da agregação (Fig.5).[161] Num estudo de fase II demonstrou uma melhoria clínica após 24 semanas de tratamento, nas doses de 600 e 900mg deste composto.[161] Encontra-se atualmente a ser submetido a um ensaio clínico de fase III pela Shanghai Greenvalley, com o objetivo de avaliar a sua eficácia clínica, com resultados ainda não disponíveis. [162]

#### 4.4. Outros Mecanismos/Ação mista

### Nilvadipina

A nilvadipina é um bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico usado no tratamento da hipertensão arterial, que tem demonstrado aumentar a clearance de A $\beta$  [163] (Fig.5) Um estudo pré-clínico *in-vitro* demonstrou uma redução de acumulação de A $\beta$ , com a aplicação de doses elevadas de nilvadipina, combatendo os efeitos cerebrovasculares de A $\beta$ . [164, 165] Num ensaio fase I, a nilvadipina preveniu o declínio cognitivo em doentes com MCI. [166, 167] Noutro ensaio clínico fase I/II, a nilvadipina foi bem tolerada em doentes com DA ligeira a moderada, com e sem hipotensão ortostática, apresentando também benefício cognitivo e na função executiva. [168]

Encontra-se a ser realizado o ensaio clínico de fase III (NILVAD), que pretende avaliar a eficácia clínica deste fármaco ao fim de 18 meses de administração, ainda sem resultados disponíveis. [162, 169, 170] [162, 169, 170] [162, 169, 170] [162, 169, 170] [170]

### Azeliragon

O Azeraligon é um antagonista do recetor RAGE, que pertence à superfamília das imunoglobulinas, ligando-se a produtos de glicosilação avançados, resultado das formas glicadas de lípidos e proteínas quando expostos a açúcares. [171] O RAGE também se liga à A $\beta$ , sendo responsável por mediar os efeitos tóxicos entre os oligómeros A $\beta$  e neurónios [172] Encontra-se mais ativo em astrócitos e microglia de DA, mediando o transporte amiloide para o compartimento cerebral. O antagonista bloqueia esta ação, e assim bloqueia inflamação glial e processos relacionados. [173] Um ensaio clínico de fase II demonstrou ser um fármaco seguro e bem tolerado. [174]

O Azeraligon foi submetido a um ensaio clínico de fase III, onde se pretende avaliar a eficácia cognitiva através da aplicação dos scores ADAS-cog e CDR-sb, ainda sem resultados disponíveis. [175]

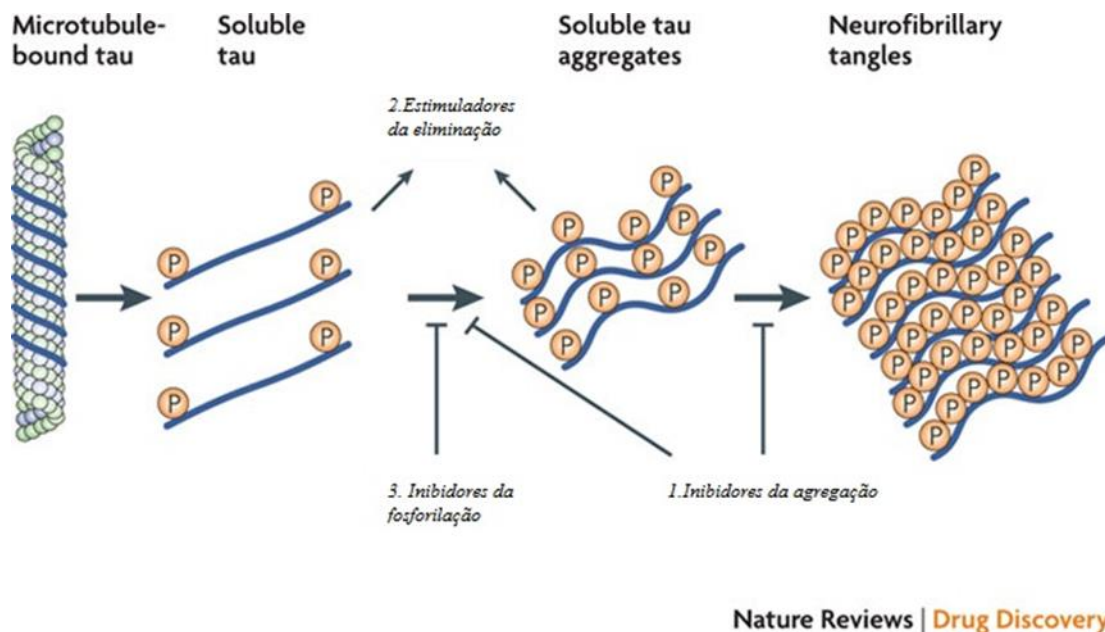


Figura 6. Terapêutica com atuação na proteína Tau

1. Inibidores da Agregação: azul de metileno. 2. Estimuladores da Eliminação. 3. Inibidores da Fosforilação. Adaptado de Citron, M., 2010.

#### 4.5. Fármacos com Atuação na Proteína Tau

##### 4.5.1 Inibidor da Agregação da TAU

###### Azul de Metileno

O Cloreto de Metiltioninium, ou azul-de-metileno, é um inibidor seletivo da agregação da proteína Tau *in vitro*, que pertence ao grupo farmacológico das fenotiazidas. (Fig.6) O seu mecanismo de atuação não se encontra completamente esclarecido. Em altas doses, o azul-de-metileno poderá modelar a degradação por proteossomas, através do efeito na Hsp70. Em doses mais baixas, apresenta-se como antioxidante, com impacto na função mitocondrial. Ainda, poderá induzir autofagia através da via de sinalização mTor.[176] Um ensaio clínico de fase II demonstrou benefícios cognitivos, levando à realização de ensaios clínicos de fase III.[177]

Foram realizados dois ensaios clínicos de fase III, com o objetivo de avaliar a eficácia clínica e funcional, assim como a segurança e incidência de efeitos adversos. [178, 179] Um dos ensaios clínicos não demonstrou benefício cognitivo ou funcional em doentes com DA ligeira a moderada. [179] Ainda não se encontram disponíveis os resultados do ensaio clínico iniciado em DA ligeira. [178]



#### 4.6 Estudos em Doença de Alzheimer de hereditariedade Autossómica Dominante

A Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) consiste numa rede internacional colaborativa, estabelecida pelo National Institute on Aging of (NIA), em 2008, que envolve a participação de instituições nos Estados Unidos da América, Austrália, Ásia, Europa e América do Sul.

Este consórcio centra a investigação nas formas genéticas da DA. Apresenta como objetivo reunir numa única plataforma diversas famílias com formas de DA autossómica dominante, pretendendo através da realização de estudos longitudinais a caracterização do curso pré-clínico da doença, recolhendo dados relativos à informação clínica, cognitiva e biomarcadores, de familiares portadores e não portadores da mutação, tanto sintomáticos como assintomáticos. [180]

Foi estabelecida a DIAN Trials Unit (DIAN-TU), para coordenar a realização do primeiro ensaio clínico terapêutico preventivo. Este consiste num ensaio clínico de fase II/III, randomizado e controlado, com os compostos solanezumab e o ganterumab, com o objetivo de avaliar a sua eficácia clínica em doentes com formas genéticas de DA (Anexo I, Tabela III). [181]

O crenezumab também se encontra a ser testado num contexto preventivo, através de injeções subcutâneas bimensais, em portadores pré-sintomáticos de DA por mutações autossómicas dominantes nas presenilinas, como PSEN1 e E280A, sendo avaliado o declínio cognitivo e os biomarcadores (Anexo I, Tabela 3).[182-184]

#### Alzheimer's Preventive Initiative (API)

A API propõe a investigação de terapêuticas modificadores amiloides em indivíduos saudáveis que, com base na sua idade e substrato genético, apresentam elevado risco de desenvolver DA, com base na imagiologia, LCR e scores cognitivos. [185]

A API pretende estabelecer registos preventivos que suportem a realização de ensaios clínicos numa fase precoce, em indivíduos pré-sintomáticos, fornecendo a estes indivíduos em risco os tratamentos mais promissores.[185]

Um estudo lançado pela API foca a atenção na população Colombiana, onde famílias da região de Antioquia, apresentam casos de DA autossómica dominante de início precoce. Estas famílias são afetadas por uma mutação idêntica no gene da PSNE1, a E208. [186] Este grupo, liderado pelo Dr Francisco Lopera e a sua equipa, inclui mais de 5000 pessoas, com um número de portadores pré-sintomáticos que permite a realização de estudos com o objetivo de determinar o efeito terapêutico tanto a nível dos marcadores como a nível clínico dentro de 2-5 anos.[185]

Neste ensaio, portadores da mutação PSEN1 serão randomizados para tratamento ativo ou placebo, e não portadores para placebo. O ensaio terá a duração de 24 meses, duplamente cego, randomizado e controlado, tendo como *endpoint* a amiloide fibrilar na PET, FDG PET, RM volumétrica, LCR e função cognitiva. Se após 24 meses, o tratamento não apresentar efeitos em um ou mais marcadores, o ensaio será descontinuado, e os participantes serão selecionados para a realização de ensaios clínicos com outros fármacos. Se eficaz, realizar-se-á uma extensão para avaliar *endpoint* cognitivo.[185]



## 5. DISCUSSÃO

A DA é uma doença neurodegenerativa, cujo tratamento atual é sintomático, não interferindo com a evolução da doença. Face à elevada prevalência e morbidade desta doença, existe uma necessidade crescente de se desenvolver um tratamento eficaz que interfira com a sua progressão.

Nesta revisão sistemática verificámos que tem vindo a ser realizada uma investigação extensa no sentido de encontrar fármacos que demonstrem eficácia clínica na modificação da evolução da DA. Os fármacos desenvolvidos emergem de duas linhas de investigação principais: 1) Associados a Abeta - focando-se na diminuição da síntese, aumento da eliminação ou diminuição da agregação da proteína beta amiloide; ou 2) Associados à proteína Tau - diminuição da fosforilação, da agregação, ou aumento da eliminação da proteína tau.

Os estudos selecionados não demonstraram resultados positivos a nível do atingimento dos *outcomes* primários. Problemas metodológicos, de seleção de doentes, critérios de diagnóstico, dosagens infra-terapêuticas poderão estar na base dos resultados negativos.

Metodologia: Falar da estrutura metodológica dos ensaios clínicos implica falarmos dos critérios de seleção da população testada. Como tal, é importante avaliar se a idade aplicada, os critérios clínicos e scores utilizados para seleção, assim como a utilização de biomarcadores foram os mais adequados para o estudo pretendido. As falhas em ensaios clínicos como o do solanezumab e do bapineuzumab levantam questões acerca da metodologia dos mesmos e à seleção dos intervenientes, levando-nos a questionar a validade interna destes estudos. Estes ensaios utilizaram critérios de seleção abrangentes, recorrendo aos critérios de diagnóstico de DA de 1984. A utilização de critérios clínicos como principal determinante na seleção da população apresenta a problemática de potencialmente poder incluir doentes com outras alterações que não DA, demonstrando-se a importância de utilizar uma metodologia de seleção na qual o diagnóstico de DA tenha sido confirmado pela obtenção de biomarcadores.[187-189]

Critérios de seleção e avaliação clínica de doentes: A aplicação do MMSE também pode condicionar a seleção de populações em diferentes estadios da doença, conforme o *cut-off* definido. A aplicação de valores de MMSE mais baixos, tal como pode ser exemplificado nos ensaios clínicos do semagacestat, solanezumab, bapineuzumab ou Ig, pode condicionar a seleção de doentes em estadios mais avançados de doença, nos quais a aplicação de tratamento poderá já não conseguir reverter as alterações instaladas, não se refletindo em benefício clínico e funcional.[188, 190]

Foi demonstrado que indivíduos com doença em idade mais precoce apresentam uma evolução mais rápida do que indivíduos com início da doença em idade mais avançada, o que poderá

influenciar a interpretação clínica dos resultados destes ensaios. Como tal, ensaios clínicos que incluam uma população mais envelhecida poderão precisar de ensaios com duração mais prolongada de modo a avaliar a eficácia de terapêutica. [191] Contudo, uma população de doentes mais velhos, com múltiplas comorbilidades, poderá também apresentar um impacto cognitivo negativo, apresentando-se como variáveis confundidoras dos resultados destes estudos.[192]

A taxa de declínio é mais rápida em doentes com estadio severo a moderado que na MCI ou em coortes de prevenção. Por isso, atuar demasiado cedo pode apresentar problemas na execução do estudo, com períodos de tratamento mais longo, logo com mais taxas de *drop out*, e amostras maiores o que leva a um aumento da variabilidade.[193]

Outra questão levantada na execução destes estudos prende-se com os próprios scores de avaliação utilizados. A utilização do ADAS-cog em populações de doentes com doença em estadio mais ligeiro, principalmente MCI, poderá não ter a sensibilidade necessária para avaliar adequadamente o declínio cognitivo, uma vez que esta escala foi elaborada com o objetivo de avaliar estadios de doença ligeiro-moderado.[194] Por outro lado, estudos demonstram que a utilização do CDR-sb poderá ser mais adequada para avaliar populações com MCI.[195] O score ADCS-PACC também demonstrou medir de forma confiável os primeiros sinais de declínio cognitivo em populações ainda cognitivamente normais.[196]

**Crítérios de Diagnóstico:** A utilização de biomarcadores como critério de seleção poderá ter um papel importante na seleção de uma população mais adequada. Nos ensaios clínicos do semagacestat, tarenflurbil, bapineuzumab e solanezumab, uma possível população que incluía participantes sem DA na patologia pode ter contribuído para a falta de eficácia.[189] No estudo EXPEDITION3 do solanezumab, a diferença relativamente aos estudos anteriores foi a aplicação de um estudo imagiológico PET-florbetapir positiva para amiloide cerebral, para confirmar que os doentes tenham o processo patológico típico de DA *ongoing*. Isto apresenta a vantagem de utilizar critérios de inclusão mais homogêneos a nível da patologia amiloide.[197] A realização de estudos na DA esporádica implica uma grande variabilidade na população em que intervimos, que pode incluir não portadores do alelo APOE-ε4 e portadores do alelo APOE-ε4, estes últimos homozigóticos ou heterozigóticos, que a nível fisiopatológico se poderão comportar de modo distinto. Até então, apenas o solanezumab e o bapineuzumab foram testados em diferentes populações de portadores e não portadores do alelo APOE-ε4. É necessário efetuar ensaios clínicos em ambos os grupos, com diferentes fármacos, e diferentes posologias, no sentido de avaliar as doses mais adequadas ao substrato genético de cada grupo, assim como os efeitos laterais que os mesmos podem estar predispostos a desenvolver.[198]

Dosagem e efeitos laterais: Relativamente à execução dos estudos, é importante abordarmos as doses aplicadas, a duração dos ensaios clínicos. Um dos problemas levantados relativamente à execução dos estudos é a dosagem insuficiente/infraterapêutica. No caso do semagacestat, do bapineuzumab e do gantenerumab, doses elevadas condicionaram uma maior incidência de efeitos laterais, nomeadamente no que diz respeito aos efeitos laterais ARIA nos últimos dois estudos mencionados. Assim, face aos efeitos laterais limitantes, a dose aplicada poderá não ser suficiente para a redução de amiloide necessária para observar benefício clínico.[199] Os efeitos laterais podem igualmente mascarar resultados fisiopatológicos positivos.[199] Existe também uma necessidade de efetuar estudos mais longos, para avaliar o efeito a longo prazo destes compostos, a nível cognitivo e funcional, mas também no desenvolvimento de efeitos laterais. Os estudos mais iniciais, realizados com o semagacestat, o tarenflurbil, o solanezumab e o bapineuzumab apresentaram uma duração entre os 18-19 meses, sendo que alguns ensaios clínicos mais recentes apresentam uma duração prevista superior. Além disso, são necessários efetuar mais extensões a ensaios clínicos que avaliem o período *wash-out* do fármaco, assim como a reversibilidade dos efeitos adversos verificados.[200] No entanto, a problemática de efetuar estudos mais longos prende-se com uma taxa provavelmente mais elevada de *drop-out*, o que poderá afetar a significância estatística destes estudos.

Até há pouco tempo, os resultados dos estudos efetuados demonstravam-se desanimadores, face ao desenvolvimento de efeitos adversos importantes e à falta de eficácia clínica cognitiva. O semagacestat demonstrou efeitos adversos estatisticamente significativos, aliados a um agravamento clínico.[92] O estudo de AINE's como modeladores da gama secretase também falhou na demonstração de benefício cognitivo.[95] O bapineuzumab, apesar de atingir o alvo molecular, e levar a uma diminuição dos níveis de Abeta e clearance da tau, não demonstrou utilidade clínica em estudos de larga escala. [133, 135] O solanezumab não demonstrou qualquer eficácia clínica.[119] Face a estes resultados, levantam-se dúvidas relativamente à própria teoria da proteína beta-amiloide, e se esta será de facto o evento primário na fisiopatologia da DA. Contudo, apesar das limitações e resultados dos ensaios clínicos focados na proteína beta amiloide, os ensaios clínicos relacionados com a proteína tau não demonstraram também quaisquer resultados significativos. Provavelmente, a remoção isolada de amiloide poderá não ser suficiente para reversão das alterações clínicas e patológicas. Assim, a terapêutica ideal poderá ser aquela que atua em ambas as vias. No entanto, os resultados positivos obtidos em ensaios clínicos de fase 2 para o aducanumab, e ensaios clínicos de fase 1 para inibidores da BACE1 (verubecestat, AZD3293, elebecestat e JNJ-54861911) renovam a esperança nos ensaios clínicos de fase 3 que se encontram a ser realizados para estes compostos. Estes compostos, assim como

o ganterenumab, o crenezumab, e compostos de ação mista como o azerilagon, encontram-se a ser testados em fases mais precoces da doença, apresentando como critério de seleção obrigatório a confirmação da doença por biomarcadores. Assim, reduzir-se-ão fatores confundidores, e provavelmente vai ser possível validar ou não a sua eficácia na DA.

Os ensaios clínicos na DA autossômica dominante incluídos na coorte DIAN constituem uma estratégia promissora na medida em que são usados indivíduos com doença DA provável, estratificados pela idade provável de início e pela quantidade de substância amiloide depositada. Atendendo que é um grupo de doentes com idade mais jovem, com uma forma pura de DA, poderá ter uma maior vantagem no tratamento com modificadores da proteína beta amiloide. [185] No entanto, a mutação associada vai condicionar uma componente bioquímica mais agressiva, cujo processo amiloidogénico poderá ser mais difícil de inibir do que a doença esporádica de início tardio. Assim, um *outcome* negativo não poderá ser interpretado como falência em atingir o alvo terapêutico.[185] Por outro lado, estas formas de DA familiar apresentam uma forte componente genética, mas não representativa de toda a população.

Dentro das limitações desta dissertação, inclui-se a ausência de uma avaliação dos *outcomes* secundários, os quais poderiam complementar os resultados. A realização de uma meta-análise poderia contribuir para uma maior significância estatística desta revisão.[201]





## 6. CONCLUSÃO

Os estudos e os ensaios incluídos nesta revisão sistemática demonstram a extensa investigação que se encontra a ser realizada na terapêutica da DA. Os estudos selecionados apresentam inúmeras implicações para investigação científica. As falhas em atingir os *endpoints* primários, verificados em estudos como os do solanezumab e do bapineuzumab permitiram uma alteração nos critérios de seleção da população, para uma população com doença em estadio mais precoce e com diagnóstico confirmado por biomarcadores.

Novos ensaios clínicos de fármacos modificadores de doença devem incluir critérios de seleção com doentes em estadios mais precoces, com valores de MMSE mais elevados e com evidência de componente amiloide por biomarcadores. Assim, estaremos perante uma população mais representativa da DA. Os resultados negativos nos compostos semagacestat, tarenflurbil e solanezumab permitiram descontinuar estas linhas de investigação. Alguns fármacos condicionam efeitos laterais importantes, com consequente limitação na dose, que poderão ter influencia nos resultados dos ensaios clínicos. Inúmeros estudos intervencionais ou preventivos encontram-se a ser realizados, cujos resultados ainda não estão disponíveis.

A DA é uma doença neurodegenerativa, com uma necessidade imperativa de um tratamento que interfira com a evolução da doença. A investigação a ser realizada apresenta uma importante implicação na prática clínica. Apesar de até agora não termos resultados positivos a nível do atingimento dos *outcomes* primários, se os compostos ainda a ser testados demonstrarem resultados cognitivos e funcionais promissores, com poucos efeitos laterais, poderemos estar perante uma mudança radical do paradigma do tratamento da DA.

## REFERÊNCIAS

1. Alzheimer, A., et al., *An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde"*. Clin Anat, 1995. **8**(6): p. 429-31.
2. Maurer, K., S. Volk, and H. Gerbaldo, *Auguste D and Alzheimer's disease*. Lancet, 1997. **349**(9064): p. 1546-9.
3. Prince, M., et al., *World Alzheimer Report 2016 - Improving healthcare for people living with dementia*. 2016: Alzheimer's Disease International (ADI), London.
4. Barker, W.W., et al., *Relative Frequencies of Alzheimer Disease, Lewy Body, Vascular and Frontotemporal Dementia, and Hippocampal Sclerosis in the State of Florida Brain Bank*. Alzheimer Disease & Associated Disorders, 2002. **16**(4): p. 203-212.
5. Alzheimer's, A., *2016 Alzheimer's disease facts and figures*. Alzheimers Dement, 2016. **12**(4): p. 459-509.
6. Ali, G.-C., et al., *World Alzheimer Report 2015 -The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. 2015, Alzheimer's Disease International.
7. Niu, H., et al., *Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis*. Neurologia, 2016.
8. Santana, I., et al., *Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação*. Revista Científica da Ordem dos Médicos, 2015. **2**: p. 182-188.
9. Tomlinson, B.E., G. Blessed, and M. Roth, *Observations on the brains of demented old people*. Journal of the Neurological Sciences. **11**(3): p. 205-242.
10. McKhann, G., et al., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. Neurology, 1984. **34**(7): p. 939.
11. Montine, T.J., et al., *National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach*. Acta Neuropathol, 2012. **123**(1): p. 1-11.
12. Hyman, B.T., et al., *National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease*. Alzheimers Dement, 2012. **8**(1): p. 1-13.
13. Haass, C. and D.J. Selkoe, *Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007. **8**(2): p. 101-12.
14. Lovell, M.A. and W.R. Markesbery, *Oxidative damage in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease*. J Neurosci Res, 2007. **85**(14): p. 3036-40.
15. Goate, A., et al., *Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease*. Nature, 1991. **349**(6311): p. 704-6.
16. Hardy, J.A. and G.A. Higgins, *Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis*. Science, 1992. **256**(5054): p. 184-5.

17. Gandy, S., *The role of cerebral amyloid  $\beta$  accumulation in common forms of Alzheimer disease*. The Journal of Clinical Investigation, 2005. **115**(5): p. 1121-1129.
18. Scheuner, D., et al., *Secreted amyloid [beta]-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease*. Nat Med, 1996. **2**(8): p. 864-870.
19. Wisniewski, K.E., H.M. Wisniewski, and G.Y. Wen, *Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome*. Annals of Neurology, 1985. **17**(3): p. 278-282.
20. Leissring, M.A., et al., *Enhanced proteolysis of beta-amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death*. Neuron, 2003. **40**(6): p. 1087-93.
21. DeMattos, R.B., et al., *ApoE and clusterin cooperatively suppress Abeta levels and deposition: evidence that ApoE regulates extracellular Abeta metabolism in vivo*. Neuron, 2004. **41**(2): p. 193-202.
22. El Khoury, J., et al., *Microglia, scavenger receptors, and the pathogenesis of Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 1998. **19**(1 Suppl): p. S81-4.
23. Yan, P., et al., *Matrix metalloproteinase-9 degrades amyloid- $\beta$  fibrils in vitro and compact plaques in situ*. Journal of Biological Chemistry, 2006. **281**(34): p. 24566-24574.
24. Wolfe, M.S., *When loss is gain: reduced presenilin proteolytic function leads to increased A $\beta$ 42/A $\beta$ 40*. EMBO reports, 2007. **8**(2): p. 136-140.
25. Smith, E.E. and S.M. Greenberg,  *$\beta$ -Amyloid, Blood Vessels, and Brain Function*. Stroke, 2009. **40**(7): p. 2601-2606.
26. Eisenberg, D. and M. Jucker, *The Amyloid State of Proteins in Human Diseases*. Cell, 2012. **148**(6): p. 1188-1203.
27. Klein, W.L., G.A. Krafft, and C.E. Finch, *Targeting small Abeta oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum?* Trends Neurosci, 2001. **24**(4): p. 219-24.
28. Arispe, N., H.B. Pollard, and E. Rojas, *beta-Amyloid Ca(2+)-channel hypothesis for neuronal death in Alzheimer disease*. Mol Cell Biochem, 1994. **140**(2): p. 119-25.
29. Arispe, N., E. Rojas, and H.B. Pollard, *Alzheimer disease amyloid beta protein forms calcium channels in bilayer membranes: blockade by tromethamine and aluminum*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(2): p. 567-71.
30. Hensley, K., et al., *A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(8): p. 3270-4.
31. Masters, C.L. and D.J. Selkoe, *Biochemistry of Amyloid  $\beta$ -Protein and Amyloid Deposits in Alzheimer Disease*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2012. **2**(6): p. a006262.
32. Goedert, M., et al., *Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease*. Neuron, 1989. **3**(4): p. 519-26.

33. Weingarten, M.D., et al., *A protein factor essential for microtubule assembly*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1975. **72**(5): p. 1858-62.
34. Lindwall, G. and R.D. Cole, *Phosphorylation affects the ability of tau protein to promote microtubule assembly*. J Biol Chem, 1984. **259**(8): p. 5301-5.
35. Alonso, A.C., et al., *Role of abnormally phosphorylated tau in the breakdown of microtubules in Alzheimer disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(12): p. 5562-6.
36. Lee, V.M., *Disruption of the cytoskeleton in Alzheimer's disease*. Curr Opin Neurobiol, 1995. **5**(5): p. 663-8.
37. Grundke-Iqbal, I., et al., *Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. **83**(13): p. 4913-7.
38. Sperbera, B.R., et al., *Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  phosphorylates tau protein at multiple sites in intact cells*. Neuroscience Letters, 1995. **197**(2): p. 149-153.
39. Lovestone, S., et al., *Alzheimer's disease-like phosphorylation of the microtubule-associated protein tau by glycogen synthase kinase-3 in transfected mammalian cells*. Current Biology, 1994. **4**(12): p. 1077-1086.
40. Braak, H. and E. Braak, *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol, 1991. **82**(4): p. 239-59.
41. Arriagada, P.V., et al., *Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease*. Neurology, 1992. **42**(3): p. 631.
42. Hardy, J. and D.J. Selkoe, *The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics*. Science, 2002. **297**(5580): p. 353-356.
43. Hoyer, S., *Age as risk factor for sporadic dementia of the Alzheimer type?* Ann N Y Acad Sci, 1994. **719**: p. 248-56.
44. Launer, L., et al., *Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease results from EURODEM pooled analyses*. Neurology, 1999. **52**(1): p. 78-78.
45. Sherrington, R., et al., *Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease*. Nature, 1995. **375**(6534): p. 754.
46. Rogaev, E., et al., *Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene*. Nature, 1995. **376**(6543): p. 775.
47. Holtzman, D.M., et al., *Apolipoprotein E facilitates neuritic and cerebrovascular plaque formation in an Alzheimer's disease model*. Ann Neurol, 2000. **47**(6): p. 739-47.
48. Luchsinger, J.A., et al., *Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease*. Neurology, 2005. **65**(4): p. 545-51.
49. Weinstein, G., et al., *Brain imaging and cognitive predictors of stroke and Alzheimer disease in the Framingham Heart Study*. Stroke, 2013. **44**(10): p. 2787-94.
50. Rondeau, V., et al., *Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort*. Am J Epidemiol, 2009. **169**(4): p. 489-96.
51. Lee, J., S.M. Peterson, and J.L. Freeman, *Sex-specific characterization and evaluation of the Alzheimer's disease genetic risk factor sorl1 in zebrafish during*

- aging and in the adult brain following a 100 ppb embryonic lead exposure. *J Appl Toxicol*, 2016.
52. Gupta, R. and N. Sen, *Traumatic brain injury: a risk factor for neurodegenerative diseases*. *Rev Neurosci*, 2016. **27**(1): p. 93-100.
  53. Li, J.G., et al., *Homocysteine exacerbates beta-amyloid pathology, tau pathology, and cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer disease with plaques and tangles*. *Ann Neurol*, 2014. **75**(6): p. 851-63.
  54. Shen, L. and H.F. Ji, *Associations between Homocysteine, Folic Acid, Vitamin B12 and Alzheimer's Disease: Insights from Meta-Analyses*. *J Alzheimers Dis*, 2015. **46**(3): p. 777-90.
  55. Solfrizzi, V., et al., *Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence*. *Expert Rev Neurother*, 2011. **11**(5): p. 677-708.
  56. McKhann, G.M., et al., *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's diseases*. *Alzheimer's & Dementia*, 2011. **7**: p. 263-269.
  57. Sperling, R.A., et al., *Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. *Alzheimers Dement*, 2011. **7**(3): p. 280-92.
  58. Kanemaru, K., N. Kameda, and H. Yamanouchi, *Decreased CSF amyloid  $\beta$ 42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies*. *Neurology*, 2000. **54**(9): p. 1875-1876.
  59. S  mg  rd, K., et al., *Cerebrospinal fluid total tau as a marker of Alzheimer's disease intensity*. *International journal of geriatric psychiatry*, 2010. **25**(4): p. 403-410.
  60. Beach, T.G., et al., *The cholinergic deficit coincides with A $\beta$  deposition at the earliest histopathologic stages of Alzheimer disease*. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2000. **59**(4): p. 308-313.
  61. Fan, L.-Y. and M.-J. Chiu, *Pharmacological Treatment for Alzheimer's Disease : Current Approaches and Future Strategies*. *Acta Neurol Taiwan*, 2010. **9**: p. 228-245.
  62. Birks, J., *Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (Review)*. The Cochrane Collaboration, 2006.
  63. NICE, *Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease*. 2011, National Institute of Health and Care.
  64. Suleyman, T., et al., *Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil*. *Emergency Medicine Journal*, 2006. **23**(8): p. 641-642.
  65. Gill, S.S., et al., *Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: A population-based cohort study*. *Archives of Internal Medicine*, 2009. **169**(9): p. 867-873.
  66. Reisberg, B., et al., *Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease*. *N Engl J Med*, 2003. **348**: p. 333-41.
  67. Cummings, J.L., *Defining and labeling disease-modifying treatments for Alzheimer's disease*. *Alzheimers Dement*, 2009. **5**(5): p. 406-18.

68. Dingwall, C., *Spotlight on BACE: the secretases as targets for treatment in Alzheimer disease*. J Clin Invest, 2001. **108**(9): p. 1243-6.
69. Biscaro, B., et al., *Abeta immunotherapy protects morphology and survival of adult-born neurons in doubly transgenic APP/PS1 mice*. J Neurosci, 2009. **29**(45): p. 14108-19.
70. Brody, D.L. and D.M. Holtzman, *Active and passive immunotherapy for neurodegenerative disorders*. Annu Rev Neurosci, 2008. **31**: p. 175-93.
71. Frenkel, D., O. Katz, and B. Solomon, *Immunization against Alzheimer's  $\beta$ -amyloid plaques via EFRH phage administration*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000. **97**(21): p. 11455-11459.
72. DeMattos, R.B., et al., *Peripheral anti-A $\beta$  antibody alters CNS and plasma A $\beta$  clearance and decreases brain A $\beta$  burden in a mouse model of Alzheimer's disease*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001. **98**(15): p. 8850-8855.
73. Bard, F., et al., *Peripherally administered antibodies against amyloid  $\beta$ -peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease*. Nature medicine, 2000. **6**(8): p. 916-919.
74. Dodart, J.-C., et al., *Immunization reverses memory deficits without reducing brain A $\beta$  burden in Alzheimer's disease model*. Nature neuroscience, 2002. **5**(5): p. 452-457.
75. Schenk, D., et al., *Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse*. Nature, 1999. **400**(6740): p. 173-7.
76. Gilman, S., et al., *Clinical effects of A $\beta$  immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial*. Neurology, 2005. **64**(9): p. 1553-1562.
77. Orgogozo, J.M., et al., *Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization*. Neurology, 2003. **61**(1): p. 46-54.
78. Atwood, C.S., et al., *Dramatic aggregation of Alzheimer abeta by Cu(II) is induced by conditions representing physiological acidosis*. J Biol Chem, 1998. **273**(21): p. 12817-26.
79. Bush, A.I., et al., *A novel zinc(II) binding site modulates the function of the beta A4 amyloid protein precursor of Alzheimer's disease*. J Biol Chem, 1993. **268**(22): p. 16109-12.
80. Smith, M.A., et al., *Abnormal localization of iron regulatory protein in Alzheimer's disease*. Brain Res, 1998. **788**(1-2): p. 232-6.
81. Gupta-Bansal, R., R.C. Frederickson, and K.R. Brunden, *Proteoglycan-mediated inhibition of A beta proteolysis. A potential cause of senile plaque accumulation*. J Biol Chem, 1995. **270**(31): p. 18666-71.
82. Gervais, F., et al., *Glycosaminoglycan mimetics: a therapeutic approach to cerebral amyloid angiopathy*. Amyloid, 2001. **8 Suppl 1**: p. 28-35.
83. Citron, M., *Alzheimer's disease: strategies for disease modification*. Nat Rev Drug Discov, 2010. **9**(5): p. 387-98.
84. Wischik, C.M., C.R. Harrington, and J.M. Storey, *Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease*. Biochem Pharmacol, 2014. **88**(4): p. 529-39.
85. Organization, W.H., *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research*. 1993.

86. Association, A.P., *Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-: DSM-5*. 2014: Artmed Editora.
87. Dovey, H.F., et al., *Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain*. J Neurochem, 2001. **76**(1): p. 173-81.
88. Imbimbo, B.P., et al., *1-(3',4'-Dichloro-2-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (CHF5074), a novel gamma-secretase modulator, reduces brain beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease without causing peripheral toxicity*. J Pharmacol Exp Ther, 2007. **323**(3): p. 822-30.
89. Fleisher, A.S., et al., *Phase 2 safety trial targeting amyloid beta production with a gamma-secretase inhibitor in Alzheimer disease*. Arch Neurol, 2008. **65**(8): p. 1031-8.
90. Siemers, E.R., et al., *Safety, tolerability, and effects on plasma and cerebrospinal fluid amyloid-beta after inhibition of gamma-secretase*. Clin Neuropharmacol, 2007. **30**(6): p. 317-25.
91. Siemers, E.R., et al., *Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease*. Neurology, 2006. **66**(4): p. 602-4.
92. Doody, R.S., et al., *A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease*. N Engl J Med, 2013. **369**(4): p. 341-50.
93. Henley, D.B., et al., *Safety profile of semagacestat, a gamma-secretase inhibitor: IDENTITY trial findings*. Curr Med Res Opin, 2014. **30**(10): p. 2021-32.
94. Company, E.L.a., *Lilly Halts Development of Semagacestat for Alzheimer's Disease Based on Preliminary Results of Phase III Clinical Trials*. 2010.
95. Green, R.C., et al., *Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial*. Jama, 2009. **302**(23): p. 2557-64.
96. Weggen, S., et al., *A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity*. Nature, 2001. **414**(6860): p. 212-6.
97. Eriksen, J.L., et al., *NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta 42 in vivo*. J Clin Invest, 2003. **112**(3): p. 440-9.
98. Kukar, T., et al., *Chronic administration of R-flurbiprofen attenuates learning impairments in transgenic amyloid precursor protein mice*. BMC Neurosci, 2007. **8**: p. 54.
99. Galasko, D.R., et al., *Safety, tolerability, pharmacokinetics, and Abeta levels after short-term administration of R-flurbiprofen in healthy elderly individuals*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2007. **21**(4): p. 292-9.
100. Wilcock, G.K., et al., *Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial*. Lancet Neurol, 2008. **7**(6): p. 483-93.
101. Genetics, M., *Myriad Genetics Reports Results of U.S. Phase 3 Trial of Flurizan in Alzheimer's Disease- Flurizan Fails to Achieve Significance on Either Co-Primary Endpoint; Company Has Decided to Discontinue Its Development of Flurizan*. 2008: [www.myriad.com](http://www.myriad.com).
102. Kennedy, M.E., et al., *The BACE1 inhibitor verubecestat (MK-8931) reduces CNS beta-amyloid in animal models and in Alzheimer's disease patients*. Sci Transl Med, 2016. **8**(363): p. 363ra150.

103. Corp., M.S.D., *Efficacy and Safety Trial of Verubecestat (MK-8931) in Participants With Prodromal Alzheimer's Disease (MK-8931-019)*. 2013.
104. Merck, *Merck Announces EPOCH Study of Verubecestat for the Treatment of People with Mild to Moderate Alzheimer's Disease to Stop for Lack of Efficacy*. 2017.
105. Eketjall, S., et al., *AZD3293: A Novel, Orally Active BACE1 Inhibitor with High Potency and Permeability and Markedly Slow Off-Rate Kinetics*. *J Alzheimers Dis*, 2016. **50**(4): p. 1109-23.
106. Cebers, G., et al., *AZD3293: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects in Healthy Subjects and Patients with Alzheimer's Disease*. *J Alzheimers Dis*, 2017. **55**(3): p. 1039-1053.
107. Company, E.L.a., *A Study of LY3314814 in Participants With Mild Alzheimer's Disease Dementia*. 2016.
108. Fukushima, T., et al., *Novel BACE1 inhibitor, E2609, lowers A $\beta$  levels in the brain, cerebrospinal fluid and plasma in rats and guinea pigs*. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 2012. **4**(8): p. P223-P224.
109. Albala, B., et al., *CSF amyloid lowering in human volunteers after 14 days and oral administration of the novel BACE1 inhibitor E2609*. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. **8**(4): p. S743.
110. Lai, R., et al., *First-in-human study of E2609, a novel BACE1 inhibitor, demonstrates prolonged reductions in plasma beta-amyloid levels after single dosing*. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. **8**(4): p. P96.
111. Bernier, F., et al., *Clinical study of E2609, a novel BACE1 inhibitor, demonstrates target engagement and inhibition of BACE1 activity in CSF*. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. **9**(4): p. P886.
112. Eisai Co., L., *ENROLLMENT COMMENCES IN PHASE III CLINICAL STUDY OF EISAI'S BACE INHIBITOR ELENBECESTAT IN EARLY ALZHEIMER'S DISEASE IN JAPAN*, L. Eisai Co., Editor. 2017.
113. Russu, A., et al., *PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC MODELING OF CSF AB1-40 REDUCTION IN AN EARLY ALZHEIMER'S DISEASE STUDY OF JNJ-54861911, AN ORAL BACE1 INHIBITOR*. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. **12**(7): p. P612.
114. Timmers, M., et al., *Profiling the dynamics of CSF and plasma A $\beta$  reduction after treatment with JNJ-54861911, a potent oral BACE inhibitor*. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 2016. **2**(3): p. 202-212.
115. Streffer, J., et al., *PHARMACODYNAMICS OF THE ORAL BACE INHIBITOR JNJ-54861911 IN EARLY ALZHEIMER'S DISEASE*. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. **12**(7): p. P199-P200.
116. Janssen, *An Efficacy and Safety Study of JNJ-54861911 in Participants Who Are Asymptomatic at Risk for Developing Alzheimer's Dementia*. 2015, <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569398>.
117. Siemers, E.R., et al., *Safety and changes in plasma and cerebrospinal fluid amyloid  $\beta$  after a single administration of an amyloid  $\beta$  monoclonal antibody in*



- subjects with Alzheimer disease. Clinical neuropharmacology*, 2010. **33**(2): p. 67-73.
118. Farlow, M., et al., *Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia*, 2012. **8**(4): p. 261-271.
  119. Doody, R.S., et al., *Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med*, 2014. **370**(4): p. 311-21.
  120. Siemers, E.R., et al., *Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. Alzheimers Dement*, 2016. **12**(2): p. 110-20.
  121. Company, E.L.a., *Continued Safety Monitoring of Solanezumab in Alzheimer's Disease.*
  122. Company, E.L.a., *Progress of Mild Alzheimer's Disease in Participants on Solanezumab Versus Placebo.*
  123. Company, E.L.a., *Lilly Announces Detailed Results of Solanezumab Phase 3 EXPEDITION3 Study at the Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) 2016 Meeting.* 2016.
  124. Company, E.L.a., *Clinical Trial of Solanezumab for Older Individuals Who May be at Risk for Memory Loss.*
  125. Sevigny, J., et al., *The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. Nature*, 2016. **537**(7618): p. 50-6.
  126. Biogen, *221AD301 Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease.*
  127. Biogen, *221AD302 Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease.*
  128. Miles, L.A., et al., *Bapineuzumab captures the N-terminus of the Alzheimer's disease amyloid-beta peptide in a helical conformation. Scientific reports*, 2013. **3**: p. 1302.
  129. Bard, F., et al., *Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. Nat Med*, 2000. **6**(8): p. 916-9.
  130. Zago, W., et al., *Neutralization of soluble, synaptotoxic amyloid beta species by antibodies is epitope specific. J Neurosci*, 2012. **32**(8): p. 2696-702.
  131. Black, R.S., et al., *A single ascending dose study of bapineuzumab in patients with Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2010. **24**(2): p. 198-203.
  132. Salloway, S., et al., *A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. Neurology*, 2009. **73**(24): p. 2061-70.
  133. Salloway, S., et al., *Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med*, 2014. **370**(4): p. 322-33.
  134. Vandenberghe, R., et al., *Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. Alzheimers Res Ther*, 2016. **8**(1): p. 18.
  135. Liu, E., et al., *Amyloid-beta 11C-PiB-PET imaging results from 2 randomized bapineuzumab phase 3 AD trials. Neurology*, 2015. **85**(8): p. 692-700.
  136. Ivanoiu, A., et al., *Long-term safety and tolerability of bapineuzumab in patients with Alzheimer's disease in two phase 3 extension studies. Alzheimers Res Ther*, 2016. **8**(1): p. 24.

137. Pfizer, *Pfizer Announces Co-Primary Clinical Endpoints Not Met In Second Phase 3 Bapineuzumab Study In Mild-To-Moderate Alzheimer's Disease Patients Who Do Not Carry The Apoe4 Genotype*. 2012.
138. Johnson, J., *Johnson & Johnson Announces Discontinuation Of Phase 3 Development of Bapineuzumab Intravenous (IV) In Mild-To-Moderate Alzheimer's Disease*. 2012.
139. Bohrmann, B., et al., *Gantenerumab: a novel human anti-Abeta antibody demonstrates sustained cerebral amyloid-beta binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid-beta*. J Alzheimers Dis, 2012. **28**(1): p. 49-69.
140. Delrieu, J., P.J. Ousset, and B. Vellas, *Gantenerumab for the treatment of Alzheimer's disease*. Expert Opinion on Biological Therapy, 2012. **12**(8): p. 1077-1086.
141. Ostrowitzki, S., et al., *Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab*. Arch Neurol, 2012. **69**(2): p. 198-207.
142. Roche, H.-L., *A Study of Gantenerumab in Participants With Prodromal Alzheimer's Disease*. ClinicalTrials.gov, 2010.
143. Roche, H.-L., *A Study of Gantenerumab in Patients With Mild Alzheimer Disease*. ClinicalTrials.gov, 2014.
144. Roche, H.-L., *Roche provides update on gantenerumab development programme*. 2014.
145. Lasser, R., et al., *Efficacy and safety of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease: Results from scarlet road; a global, multicenter trial*. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association. **11**(7): p. P331-P332.
146. Adolfsson, O., et al., *An effector-reduced anti-beta-amyloid (Abeta) antibody with unique abeta binding properties promotes neuroprotection and glial engulfment of Abeta*. J Neurosci, 2012. **32**(28): p. 9677-89.
147. Salloway, S. *Amyloid PET Imaging Results from a Study to Evaluate the Impact of Crenezumab on Fibrillar Amyloid in patients with mild-moderate Alzheimer's Disease*. in 7th Annual International Conference- Clinical Trials on Alzheimer's Disease. 2014.
148. Roche, H.-L., *CREAD Study: A Study of Crenezumab Versus Placebo to Evaluate the Efficacy and Safety in Participants With Prodromal to Mild Alzheimer's Disease (AD)*. ClinicalTrials.gov, 2016.
149. Dodel, R., et al., *Intravenous immunoglobulin for treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial*. Lancet Neurol, 2013. **12**(3): p. 233-43.
150. Weksler, M.E., et al., *Patients with Alzheimer disease have lower levels of serum anti-amyloid peptide antibodies than healthy elderly individuals*. Exp Gerontol, 2002. **37**(7): p. 943-8.
151. Szabo, P., et al., *Measurement of anti-beta amyloid antibodies in human blood*. J Neuroimmunol, 2010. **227**(1-2): p. 167-74.
152. Kile, S., et al., *IVIG treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: a randomised double-blinded exploratory study of the effect on brain atrophy, cognition and conversion to dementia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017. **88**(2): p. 106-112.

153. Baxalta, U.S.I. and S. Alzheimer's Disease Cooperative, *A Phase 3 Study Evaluating Safety and Effectiveness of Immune Globulin Intravenous (IGIV 10%) for the Treatment of Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease*. 2012.
154. Inc., B.U., *A Phase 3 Study Evaluating Safety and Effectiveness of Immune Globulin Intravenous (IGIV 10%) for the Treatment of Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease*. 2009, <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818662>.
155. Baxalta, U.S.I., *Phase 3 IGIV, 10% in Alzheimer's Disease*. 2012, <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524887>.
156. Instituto Grifols, S.A., *A Study to Evaluate Albumin and Immunoglobulin in Alzheimer's Disease*. 2012, <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561053>.
157. Hori, Y., et al., *A Food and Drug Administration-approved asthma therapeutic agent impacts amyloid beta in the brain in a transgenic model of Alzheimer disease*. J Biol Chem, 2015. **290**(4): p. 1966-78.
158. Vlad, S.C., et al., *Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease*. Neurology, 2008. **70**(19): p. 1672-7.
159. AZTherapies, I., *Phase 1 Study of ALZT-OP1 Combination Therapy in Normal Healthy Volunteers*. 2015.
160. AZTherapies, I., *Safety and Efficacy Study of ALZT-OP1 in Subjects With Evidence of Early Alzheimer's Disease*. 2015.
161. Keller, D.M., *7th Clinical Trials Conference on Alzheimer's Disease (CTAD) - Novel Oligosaccharide Shows Benefits in Alzheimer's*, in Medscape Medical News. 2014.
162. Greenvalley, S., *An Efficacy and Safety Study of Sodium Oligo-mannururate (GV-971) Capsule for the Treatment of Alzheimer's Disease*.
163. Bachmeier, C., et al., *Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of beta-amyloid across the blood-brain barrier*. Eur J Pharmacol, 2011. **659**(2-3): p. 124-9.
164. Cho, H., et al., *Dihydropyrimidines: novel calcium antagonists with potent and long-lasting vasodilative and antihypertensive activity*. J Med Chem, 1989. **32**(10): p. 2399-406.
165. Paris, D., et al., *Nilvadipine antagonizes both Abeta vasoactivity in isolated arteries, and the reduced cerebral blood flow in APPsw transgenic mice*. Brain Res, 2004. **999**(1): p. 53-61.
166. Hanyu, H., et al., *Nilvadipine prevents cognitive decline of patients with mild cognitive impairment*. Int J Geriatr Psychiatry, 2007. **22**(12): p. 1264-6.
167. Sato, T., et al., *[A patient with early Alzheimer's disease who showed improvement of cognitive function and cerebral perfusion by combined therapy of nilvadipine and PPAR gamma agonists]*. Nihon Ronen Igakkai Zasshi, 2008. **45**(4): p. 428-33.
168. Kennelly, S., et al., *Apolipoprotein E genotype-specific short-term cognitive benefits of treatment with the antihypertensive nilvadipine in Alzheimer's patients-an open-label trial*. Int J Geriatr Psychiatry, 2012. **27**(4): p. 415-22.
169. *A Phase III Trial of Nilvadipine to Treat Alzheimer's Disease*.
170. Lawlor, B., *A Phase III Trial of Nilvadipine to Treat Alzheimer's Disease*. 2013, <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02017340>.

171. Yan, S.D., et al., *RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease*. Nature, 1996. **382**(6593): p. 685-91.
172. Origlia, N., et al., *Receptor for advanced glycation end product-dependent activation of p38 mitogen-activated protein kinase contributes to amyloid-beta-mediated cortical synaptic dysfunction*. J Neurosci, 2008. **28**(13): p. 3521-30.
173. Lue, L.F., et al., *Preventing activation of receptor for advanced glycation endproducts in Alzheimer's disease*. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 2005. **4**(3): p. 249-66.
174. Sabbagh, M.N., et al., *PF-04494700, an oral inhibitor of receptor for advanced glycation end products (RAGE), in Alzheimer disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2011. **25**(3): p. 206-12.
175. Therapeutics, v., *Evaluation of the Efficacy and Safety of Azeliragon (TTP488) in Patients With Mild Alzheimer's Disease*.
176. Congdon, E.E., et al., *Methylthioninium chloride (methylene blue) induces autophagy and attenuates tauopathy in vitro and in vivo*. Autophagy, 2012. **8**(4): p. 609-22.
177. Wischik, C.M., et al., *Tau aggregation inhibitor therapy: an exploratory phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2015. **44**(2): p. 705-20.
178. TauRx Therapeutics, L., *Safety and Efficacy Study Evaluating TRx0237 in Subjects With Mild Alzheimer's Disease*. 2016.
179. Gauthier, S., et al., *Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial*. Lancet, 2016. **388**(10062): p. 2873-2884.
180. Louis, W.U.S.o.M.i.S. *Current Trials*. 2017 [24/01/2017]; Available from: <https://dian-tu.wustl.edu/en/current-trials/>.
181. Louis, W.U.S.o.M.i.S., *Dominantly Inherited Alzheimer Network Trial: An Opportunity to Prevent Dementia. A Study of Potential Disease Modifying Treatments in Individuals at Risk for or With a Type of Early Onset Alzheimer's Disease Caused by a Genetic Mutation. (DIAN-TU)*. ClinicalTrials.gov, 2012.
182. Genentech, I., *A Study of Crenezumab Versus Placebo in Preclinical PSEN1 E280A Mutation Carriers to Evaluate Efficacy and Safety in the Treatment of Autosomal-Dominant Alzheimer Disease (AD), Including a Placebo-Treated Noncarrier Cohort*. ClinicalTrials.gov, 2013.
183. ALZFORUM, *NIH Director Announces \$100M Prevention Trial of Genentech Antibody*, ALZFORUM, Editor. 2012.
184. Genentech, I., *A New Attack on Alzheimer's*. 2012: The New York Times.
185. Reiman, E.M., et al., *Alzheimer's Prevention Initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments*. J Alzheimers Dis, 2011. **26** Suppl 3: p. 321-9.
186. Lopera, F., et al., *Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation*. Jama, 1997. **277**(10): p. 793-9.
187. Willmer, J. and E. Mohr, *Evaluation of selection criteria used in Alzheimer's disease clinical trials*. Can J Neurol Sci, 1998. **25**(1): p. 39-43.

188. Knopman, D.S., *Clinical Trial Design Issues in Mild to Moderate Alzheimer Disease*. Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology, 2008. **21**(4): p. 197-201.
189. Salloway, S., et al., *Incidence and clinical progression of placebo-treated amyloid-negative subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease (AD): Results from the phase III PET substudies of bapineuzumab and solanezumab*. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 2013. **9**(4): p. P888-P889.
190. Chapman, K.R., et al., *Mini Mental State Examination and Logical Memory scores for entry into Alzheimer's disease trials*. Alzheimer's Research & Therapy, 2016. **8**: p. 9.
191. Bernick, C., et al., *Age and rate of cognitive decline in alzheimer disease: Implications for clinical trials*. Archives of Neurology, 2012. **69**(7): p. 901-905.
192. Schneider, L.S., et al., *Differences in Alzheimer disease clinical trial outcomes based on age of the participants*. Neurology, 2015. **84**(11): p. 1121-1127.
193. Grill, J.D. and S.E. Monsell, *Choosing Alzheimer's disease prevention clinical trial populations*. Neurobiology of aging, 2014. **35**(3): p. 10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.001.
194. Podhorna, J., et al., *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale variants in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: change over time and the effect of enrichment strategies*. Alzheimers Res Ther, 2016. **8**: p. 8.
195. Huang, Y., et al., *Development of a straightforward and sensitive scale for MCI and early AD clinical trials*. Alzheimers Dement, 2015. **11**(4): p. 404-14.
196. Donohue, M.C., et al., *The Preclinical Alzheimer Cognitive Composite: Measuring Amyloid-Related Decline*. JAMA neurology, 2014. **71**(8): p. 961-970.
197. Mattsson, N., et al., *Revolutionizing Alzheimer's disease and clinical trials through biomarkers*. Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 2015. **1**(4): p. 412-419.
198. Farlow, M.R., *Should the ApoE genotype be a covariate for clinical trials in Alzheimer disease?* Alzheimers Res Ther, 2010. **2**(3): p. 15.
199. Sperling, R.A., et al., *Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA) in Amyloid Modifying Therapeutic Trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup*. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, 2011. **7**(4): p. 367-385.
200. Amanatkar, H.R., B. Papagiannopoulos, and G.T. Grossberg, *Analysis of recent failures of disease modifying therapies in Alzheimer's disease suggesting a new methodology for future studies*. Expert review of neurotherapeutics, 2016: p. 1-10.
201. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement*. Systematic Reviews, 2015. **4**(1): p. 1.

## ANEXO I- TABELAS

Tabela I. Caraterísticas dos estudos incluídos na revisão sistemática da Doença de Alzheimer

Autor/ano	Tipo de estudo	Estado	Intervenção	Completion rates	Endpoint primário			
					Cognitivo	Funcional	Biomarcadores	Segurança
<b>Doody et al. (2013)</b> <b>IDENTITY</b>	Aβ Semagacestat ECR fase III Idade>55anos NINCDS-ADRDA 1984 MMSE 16-26 Ligeira-moderada Dx s/ patologia N=1537	Completo	PO; Experimental: 100mg/dia ou 140mg/dia; vs Placebo; 76 S.	38% placebo 30% 100mg 23% 140mg	Agravamento função cognitiva ADAS-cog 76s: 6.4: placebo 7.5:100mg/dia 7.8:140mg/dia	Agravamento funcional ADCS-ADL 76s: -9.0: placebo -10.5:100mg/dia -12.6:140mg/dia	N.I.	Mais perda de peso, cancro de pele e infeções (p<0,001)
<b>Henley et al. (2014)</b> <b>IDENTITY</b>	Aβ Semagacestat ECR fase III Idade>55anos NINCDS-ADRDA 1984 MMSE 16-26 Ligeira-moderada Dx s/ patologia N=1537	Completo	PO; Experimental:100mg/dia ou 140mg/dia; vs Placebo; 76 S +32S wash-out	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	Maior incidência de cancro de pele e infeções; Efeitos adversos semelhantes ao placebo às 32S wash-out
<b>Eli Lilly and Company (2008)</b> <b>IDENTITY-2</b>	Aβ Semagacestat ECR fase III Idade>55anos MMSE 16-26 Ligeira-moderada Dx s/ patologia N=111	Terminado Precocemente falta de eficácia e agravamento cognitivo noutros estudos	PO; Experimental: 60mg/dia, 2 semanas + 100mg/dia, 2 semanas + 140mg/dia até 88s; Vs Placebo: placebo 76s + 140mg/dia até às 88S; 88S.	6,12% placebo 3,96% 140mg/dia	ADAS-cog 76s: 6.77: placebo 7.37:140mg/dia ADAS-cog 16s pós-cessação semagacestat: 4.85: placebo 4.81:140mg/dia	ADCS-ADL 76s: -9.77: placebo -10.49:140mg/dia ADCS-ADL16s pós-cessação semagacestat: -7.68: placebo -8.88:140mg/dia	N.I.	N.I.
<b>Eli Lilly and Company (2014)</b> <b>Identity XT (Extensão IDENTITY e IDENTITY2 para avaliação)</b>	Aβ Semagacestat NCT01035138 ECR fase III Idade>55anos NINCDS-ADRDA Ligeira-moderada Dx s/ patologia	Terminado Precocemente (16S) por falta de eficácia e agravamento cognitivo noutros estudos	PO; Placebo/ 140mg; 100/140mg; 140/140mg; extensão 24 meses;	N.I.	ADAS-Cog11- 16S após cessação 6.4: Placebo/ 140mg 12.5:100/140mg 10.5:140/140mg	ADCS-ADL 16S após cessação -4.5:Placebo/ 140mg -10.6:100/140mg -5.1:140/140mg	N.I.	N.I.

funcional)	N=180							
<b>Green et. AI(2009)</b>	Aβ Tarenflurbil ECR III Idade>55anos NINCDS-ADRD 1984 DSM-IV Ligeira Dx s/ patologia N=1649	Completo	PO; Experimental: 800mg bid vs Placebo; 18 meses	77% placebo 60% Tarenflurbil	ADAS-cog Sem benefício cognitivo 7.27: 800mg 7.08: placebo	ADCS-ADL Sem benefício funcional -10.20: 800mg -9.74: placebo	N.I.	Maior incidência de tonturas, anemia e infecções
<b>Merck (2013-) APECS</b>	Aβ Verubecestat NCT01953601 ECR fase III Idade 50-85 MCI Dx c/ patologia N=1500	A decorrer	PO; Experimental: 12 /dia ou 40 mg/dia Vs Placebo: placebo 104s+ 40mg/dia, 260s; 364S	D.I.	CDR-sb 104S CDR-sb 130S D.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Merck (2012-) EPOCH</b>	Aβ Verubecestat NCT01739348 ECR fase II/III Idade 55-85 NINCDS-ADRD DSM-IV-Tr Ligeira-moderada Dx s/ patologia N=2221	Terminado precocemente face a falta de eficácia	PO; Experimental 12mg/dia ou 40mg/dia, ou 60/dia 78s+40mg/dia 260s; vs Placebo: placebo, 78s+40mg/dia,260S. 338S;	D.I.	ADAS-cog 78S; ADAS-cog 104S; D.I.	ADCS-ADL 78S ADCS-ADL 104S D.I.	N.I.	N.I.
<b>Eli Lilly &amp; Co.(2016-) DAYBREAK-ALZ</b>	Aβ AZD3293 NCT02783573 ECR fase III Idade 55-85 NIA-AA MMSE 20-26 Ligeira Dx DA c/ patologia N=1899	A decorrer	PO; Experimental: Dose 1 ou Dose 2; vs Placebo: Placebo 78s+dose1, 78s Placebo78s+dose2, 78s; 156 S	D.I.	ADAS-Cog-13, 78S D.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Eli Lilly &amp; Co. (2014-) AMARANTH</b>	Aβ AZD3293 NCT02245737 ECR fase II/ III Idade 55-85 NIA-AA	A decorrer	PO; Experimental: 20mg ou 50 mg; vs Placebo; 104S.	D.I.	ADAS-Cog13, 104S D.I.	N.I.	N.I.	N.I.

	MMSE 20-30 MCI-Ligeira Dx DA c/ patologia/imagem N=2202							
<b>Eli Lilly &amp; Co. (2016-) Extensão AMARANTH</b>	Aß AZD3293 NCT02972658 ECR fase II/III Idade >55 NIA-AA MMSE 20-30 MCI-Ligeira Dx DA c/ patologia/imagem N=1400	A decorrer;	PO; Experimental: dose 1 ou dose 2; vs Placebo: placebo/dose1 ou placebo/dose; 26S	D.I.	ADAS-Cog13, 26S D.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Eisai Co., Ltd. (2016-) MissionAD1</b>	Aß NCT02956486 Elenbecestat ECR fase III Idade 50-85 MMSE 20-30 MCI-Ligeira Dx DA c/ patologia/imagem N=1330	A decorrer	PO; Experimental: 50mg/dia; vs. Placebo; 24meses;	D.I.	CDR-sb 24meses, D.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Eisai Co., Ltd. (2017-) MissionAD2</b>	Aß NCT03036280 Elenbecestat ECR fase III Idade 50-85 MMSE >24 MCI-Ligeira Dx DA c/ patologia/imagem N=1330	A decorrer	D.I.	D.I.	Cdr-sb 24 meses D.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Janssen Research &amp; Development, LLC (2015) EARLY</b>	Aß JNJ-54861911 NCT02569398 ECR fase III Idade 60-85 MMSE 20-30 MCI-Ligeira Dx DA c/ patologia/imagem N=1650	A decorrer	PO; Experimental: 5 mg ou 25 mg; vs Placebo; 54 meses.	D.I.	ADCS-PACC 54 meses D.I.	N.I.	N.I.	N.I.



<b>Doody et al. (2014) EXPEDITION1 EXPEDITION2</b>	Aβ Solanezumab IgG1 ECR fase III >55anos NINCDS-ADRD 1984 MMSE 16-26 Ligeira-moderada Dx s/ patologia NEXP1=1012 NEXP2=1040	Completo	Ev; Experimental: 400 mg/mês vs Placebo; 18 meses	73,1% EXP1solanezumab; 73,1% EXP1placebo; 77,9%; EXP2solanezumab 77,1% EXP2solanezumab	Sem benefício clínico significativo ADAS-cog11/ ADAS-cog14: EXP1placebo:4.5/5.8 EXP1solanezumab: 3.8/4.5 EXP2placebo:6.6/7.5 EXP2solanezumab:5.3/5.9	Sem benefício funcional significativo ADCS-ADL EXP1placebo:-8.7 EXP1solanezumab: -9.1 EXP2placebo:-10.9 EXP2solanezumab:-9.3	N.I.	N.I.
<b>Siemers et. Al (2016) EXPEDITION1 EXPEDITION2</b>	Aβ Solanezumab IgG1 ECR fase III Idade >55anos NINCDS-ADRD 1984 MMSE 16-26 Ligeira Dx s/ patologia N=1322	Completo	Ev; Experimental: 400 mg/mês; vs Placebo; 18 meses	79% placebo 76% solanezumab	Menor declínio cognitivo ADAS-cog14: Placebo:6.21 400mg; 4.08	ADCS-ADL Placebo: -8.55 400mg:-7.13	Aβ1-40, Aβ1-42 400mgVsplacebo:300-500X superior	Sem diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos
<b>Eli Lilly &amp; Co. (2013-) EXPEDITION3</b>	Aβ Solanezumab IgG1 NCT01900665 ECR fase III Idade 55-90 NINCDS-ADRD MMSE 20-26 Ligeira Dx c/ patologia N=2100	A decorrer	Ev; Experimental: 400 mg/mês; vs Placebo; 80 semanas + 208 semanas	D.I.	ADA-cog14, 80S D.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Eli Lilly &amp; Co. (2013-) A4</b>	Aβ Solanezumab IgG1 NCT02008357 ECR fase III Idade 65-85 MMSE 25-30 Dx c/ patologia N=1150	A decorrer	Ev; Experimental: 400 mg/mê; vs; Placebo 168 semanas	D.I.	ADCS-PACC, 168S D.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Eli Lilly &amp; Co. (2016-) ExpeditionPro</b>	Aβ Solanezumab IgG1 NCT02760602	A decorrer	Ev; Experimental: dose solanezumab/mês; vs Placebo;	D.I.	ADAS-Cog14, 24 meses D.I.	N.I.	N.I.	N.I.

	ECR fase III Idade 55-85 NIA-AA MCI Dx c/ patologia N=2450		24 meses					
<b>Eli Lilly &amp; Co. (2010-) EXPEDITION EXT (extensão Expedition e Expedition2)</b>	Aβ Solanezumab IgG1 NCT01127633 ECR fase III Idade >55 NINCDS-ADRDA Dx s/ patologia N=1275	A decorrer	Ev; Experimental: 400 mg /mês; vs Placebo; 8 anos	D.I.	N.I.	N.I.	N.I.	Eventos adversos, 104S D.I.
<b>Biogen (2015-) ENGAGE</b>	Aβ Aducanumab IgG1 NCT02477800 ECR fase III Idade 50-85 MCI-ligeira MMSE 24-30 Dx c/ patologia N=1350	A decorrer	Ev; Experimental: Baixa dose/mês ou Alta dose/mês; vs Placebo; 78S	D.I.	CDR-sb 78S D.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Biogen (2015-) EMERGE</b>	Aβ Aducanumab IgG1 NCT02484547 ECR fase III Idade 50-85 MCI-ligeira MMSE 24-30 Dx c/ patologia N=1350	A decorrer	Ev; Experimental: Baixa dose/mês ou Alta dose/mês; vs Placebo; 78S	D.I.	CDR-sb 78S D.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Salloway et. Al (2014) 301 (APOE-ε4) 302 (N APOE-ε4)</b>	Aβ Bapineuzumab IgG1 ECR fase III N=2452 Idade 50-88 NINCDS-ADRDA 1984 MMSE 16-26 RMI N APOE-ε4=1121 N não APOE-ε4=1331	Completo	Ev; Experimental: 0,5mg/Kg/13S APOE-ε4 vs placebo; Experimental: 0,5mg/Kg/13s ou 1,0 mg/Kg/13s ou 2,0 mg/Kg/13s não APOE-ε4 vs placebo; 78S	0,5 APOE-ε4: 69,5% Placebo APOE-ε4 75,4% 0,5 não APOE-ε4: 70,6% 1,0 não APOE-ε4: 68,7% 2,0 não APOE-ε4: 67,4% Placebo s/ APOE: 71,2%	Sem benefício cognitivo ADAS-cog11: 0,5 APOE-ε4: 8.5 Placebo APOE-ε4: 8.7 0,5 não APOE-ε4: 7.1 1,0 não APOE-ε4: 7.8 2,0 não APOE-ε4: 7.4 Placebo não APOE-ε4: 7.4	Sem benefício funcional DAD: 0,5 APOE-ε4: -17.4 Placebo APOE-ε4: -16.2 0,5 não APOE-ε4: -12.7 1,0 não APOE-ε4: -14.6 2,0 não APOE-ε4: -15.5 Placebo não APOE-ε4: -15.5	N.I.	N.I.

<b>Liu et al. (2015)</b> <b>301 (APOE-ε4)</b> <b>302 (N APOE-ε4)</b>	Aβ Bapineuzumab IgG1 ECR fase III Idade 50-88 NINCDS-ADRD 1984 MMSE 16-26 N APOE-ε4 = 155 N não APOE-ε4 = 84	Completo	Ev; Experimental: 0,5mg/Kg/13S APOE-ε4 vs placebo; Experimental: 0,5mg/Kg/13S ou 1,0 mg não APOE-ε4 vs placebo; 78S	N.I.	N.I.	N.I.	Redução Aβ fibrilar na PET SURv 71S  0,5 APOE-ε4 vs Placebo APOE-ε4: - 0.101 0,5 não APOE-ε4 placebo: -0.068 1,0 não APOE-ε4 vs placebo: -0.133	N.I.
<b>Vandenberghe et. Al (2016)</b> <b>3000 (N APOE-ε4))</b> <b>3001 (APOE-ε4))</b>	Aβ Bapineuzumab IgG1 ECR fase III Idade 50-88 NINCDS-ADRD 1984 MMSE 16-26 RMI N APOE-ε4=1099 N não APOE-ε4=890	Terminado prematuramente por falta de eficácia nos outros ensaios clínicos	Ev; Experimental: 0,5mg/Kg/13s APOE-ε4 vs placebo APOE-ε4; Experimental: 0,5mg/Kg/13s ou 1,0 mg/Kg/13s ou 2,0 mg/Kg/13s não APOE-ε4 vs placebo não APOE-ε4; 78S	60.9 % Bapineuzumab 64.9% placebo	Sem benefício significativo ADAS-cog11: 0,5 APOE-ε4:23.2 Placebo APOE-ε4:22.6 0,5 não APOE-ε4:23.2 1,0 não APOE-ε4: 23.5 Placebo não APOE-ε4:22.9	Sem benefício significativo DAD 0,5 APOE-ε4:79.9 Placebo APOE-ε4:80.9 0,5 não APOE-ε4:78.6 1,0 não APOE-ε4: 79.0 Placebo não APOE-ε4:79.6	N.I.	N.I.
<b>Ivanoiu et al. (2016)</b> <b>3002 (extensão 3000) e 3003 (extensão 3001)</b>	Aβ Bapineuzumab IgG1 ECR fase III Idade >51 NINCDS-ADRD 1984 MMSE 16-26 N APOE-ε4= 492 N não APOE-ε4 = 202	Terminado prematuramente por terminação precoce do estudo parental	Ev; Experimental: 0,5 mg/Kg/13s APOE-ε4 ou 0,5 mg/Kg/13s não APOE-ε4 ou 1 mg/Kg/13s em não APOE-ε4;	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	Alterações imagiológicas relacionadas com amilóide edema ou efusão em ambos os estudos;
<b>JANSSEN Alzheimer Immunotherapy Research &amp; Development, LLC (2009-2013)</b> <b>Extensão 301 e 302</b>	Aβ Bapineuzumab IgG1 NCT00937352 ECR fase III Idade >51 RMI N=896	Terminado	Ev; Experimental: 0,5mg/kg/13s ou 1mg/kg/13S; 4 anos	D.I.	N.I.	N.I.	N.I.	Efeitos adversos D.I.

<b>Hoffmann-La Roche (2014-)</b>	Aβ Gantenerumab IgG1 NCT02051608 ECR fase III Idade 50-90 NINCDS-ADDA Ligeira Dx c/ patologia N=1000	A decorrer	SC; Experimental: dose/4s; vs Placebo; 100s	D.I.	ADAS-cog 13, 104s D.I.	ADCS-ADL, 104s D.I.	PET florbetapir, 104s D.I.	N.I.
<b>Hoffmann-La Roche (2010-) Scarlet RoAD</b>	Aβ Gantenerumab IgG1 NCT01224106 ECR fase III Idade 50-85 MMSE 24-30 MCI N=799	A decorrer	SC; Experimental: 105 ou 225 mg/4s; vs placebo 104s	D.I.	CDR-sb 104s Sem diferença estatisticamente significativa entre grupo experimental e placebo	N.I.	N.I.	Efeitos adversos Placebo:19,5% 105mg:17,3% 225mg:16,9% ARIA-e Placebo:0,8% 105mg:6,6% 225mg:12,3% ARIA-he Placebo:10,9% 105mg:19,2% 225mg:13,1%
<b>Hoffmann-La Roche (2016-) CREAD</b>	Aβ Crenezumab IgG4 NCT02670083 ECR fase III Idade 50-85 MMSE 22-30 NIAAA Dx c/ patologia N=750	A decorrer	Ev; Experimental: dose/4s; vs Placebo; 100s	D.I.	CDR-sb, 105s D.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Baxalta US Inc. (2009-)</b>	Aβ IGIV, 10%, NCT00818662 ECR fase III Idade 50-89 MMSE 16-26 Ligeira-moderada RMI N=383	Terminado	Ev; Experimental: 0,4g/kg ou 0,2g/kg; vs Placebo: Placebo,Albumin 0.25% - 4 mL/kg ou placebo, Albumin 0.25% - 2 mL/kg; 18 meses;	0,4g/kg: 81,89% 0,2g/kg:76,1% Placebo 4mL/Kg:82,75% Placebo 2mL/Kg:74,60%	ADAS-cog, 18 m 400mg:7.4 200mg:8.9 Placebo: 8.4	ADCS-ADL, 18 m 400mg: -11.4 200mg:-12.4 Placebo: -11.4	N.I.	N.I.
<b>Baxalta US Inc (2012-)</b>	Aβ IGIV,10% NCT01524887 ECR fase III	Terminado precocemente face a falta de eficácia	Ev; Experimental: 0,4g/kg ou 0,2g/kg; vs Placebo:	D.I.	ADAS-cog, 18 m D.I.	N.I.	N.I.	N.I.

	Idade 50-89 NINCDS-ADRD 1984 MMSE 16-26 N=508		placebo 0,25%; 18 meses					
<b>Instituto Grifols, S.A. (2012-) AMBAR</b>	Aβ IGIV+albumina NCT01561053 ECRII/III Idade 55-85 NINCDS-ADRD MMSE 18-26 RMI N=350	A decorrer	Ev; Experimental: Ig5% alta dose+albumina20% ou Ig5% baixa dose+albumina20% ou albumina 20% baixa dose ; vs Placebo; 14m	D.I.	ADAS-cog, 14m D.I.	ADCS-ADL 14m D.I.	N.I.	N.I.
<b>AZTherapies, Inc.(2015-) COGNITE</b>	Aβ AZLT-OP1 NCT02547818 ECR fase III Idade 55-79 DX c/ patologia N=600	A decorrer	Inalado Experimental: ALZT-OP1a vs Placebo inalado PO Experimental: ALZT-OP1b, PO; vs Placebo PO; 72 s	D.I.	CDR-sb, 72s D.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>vTv Therapeutics (2014-) STEADFAST</b>	Aβ Azeliagon NCT02080364 ECR fase III Idade>50 MMSE21-26 N=800	A decorrer	PO; Experimental: 5mg/dia vs Placebo 18s	D.I.	ADAS-cog, 18m CDR-sb,18m D.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Shanghai Greenvally Pharmaceutical Co., Ltd (2014-)</b>	Aβ Oligomanurato de sódio NCT02293915 ECR fase III Idade 50-85 NINCDS-ADRD (1984) MMSE 11-22 RMN Ligeira-moderada N=788	A decorrer	PO; Experimental: 900mg/BID; 24s;	D.I.	ADAS-cog 12, 24s; ADAS-cog 12, 36s D.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Lawlor (2013-) NILVAD</b>	Aβ Nilvadipina NCT02017340 ECR fase III Idade >50 NINCDS-ADRD MMSE >12	A decorrer	PO; Experimental: 8mg/dia vs placebo 78S	D.I.	ADAS-cog, 18m D.I.	N.I.	N.I.	N.I.

	RMN Ligeira-moderada N=500							
<b>Gauthier et al. (2016)</b>	Tau Azul de metileno NCT01689246 ECR fase III Idade<90 MMSE14-26 Ligeira-moderada N=891	Terminado	PO; Experimental: 150 mg/dia ou 250 mg/dia; vs placebo 65s	69% completaram o estudo	ADAS-cog11, 65s 150mg:-0.02 250mg:-0.43 Placebo:6.32	ADCS-ADL23, 65s 150mg:-0.93 250mg:-0.34 Placebo:-8.22	N.I.	Alterações gastro- intestinais e alterações urinárias
<b>TauRx Therapeutics Ltd (2012-)</b>	Tau Azul de metileno NCT01689233 ECR fase III Idade<90 MMSE20-26 N=800	Terminado	PO; Experimental: 200 mg/dia 78s	D.I.	ADAS-cog11, 78s D.I.	ADCS-ADL23, 78s D.I.	N.I.	Eventos adversos, 78s D.I.

**Legenda:**

Aβ- proteína beta amiloide

ECR fase II/III- ensaio clínico randomizado fase II/III

NINCDS-ADRDA- National Institute of Neurological Disorders and Stroke

MMSE- Mini-Mental State Examination

DSM- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

MCI-Mild cognitive impairment

PO- por via oral

SC-subcutâneo

Ev-endovenoso

Dx-diagnóstico

B.i.d.- duas vezes por dia

D.I.- dados indisponíveis

N.I.- não incluído no ensaio clínico/não incluído no endpoint primário

S-semanas

M-meses

S/-sem

C/-com

RMI-ressonância magnética

N-número participantes

ADAS-cog- Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale

ADCS-ADL- Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living

Inventory

CDR-sb- Clinical Dementia Rating Sum of Boxes

ADCS-PACC- ADCS Preclinical Alzheimer Cognitive Composite

Tabela II. Resumo dos resultados dos artigos/ensaiois clínicos

<b>Crítérios</b>	<b>Resultados</b>
Cumpre crítérios de seleção	40
Artigos relativos a fármacos com atuação na proteína beta-amilóide	36
Fármacos com atuação na proteína beta-amilóide	16
Artigos relativos a fármacos com atuação na proteína Tau	2
Fármacos com atuação na proteína Tau	1
Ensaiois sem benefício clínico ou funcional	8
Fármacos com <i>Amyloid-Related Imaging Abnormalities</i>	4
Fármacos descontinuados	3
Artigos com atuação na DA autossómica dominante	2
Ensaiois clínicos ainda a decorrer	23

Tabela III. Características dos estudos incluídos da doença de Alzheimer autossómica dominante

Autor/ano	Tipo de estudo	Estado	Intervenção	Endpoint primário			
				Cognitivos	Funcionais	Biomarcadores	Segurança
<b>Washington University School of Medicine (DIAN-TU)</b>	A $\beta$ Gantenerumab Solanezumab NCT01760005 ECR fase II/III DA autossómica dominante	A decorrer	Sc, Gantenerumab, doses crescentes a cada 4 semanas.  Ev, 400 mg Solanezumab a cada 4 s;  2 Placebo	DIAN-TU cognitive composite score; 0S, 52S, 104S, 156S, 208S D.I.	D.I.	D.I.	D.I.
<b>Genentech</b>	A $\beta$ Crenezumab DA autossómica dominante	A decorrer	D.I.	D.I.			

Legenda:

A $\beta$ - proteína beta amiloide

ECR fase II/III- ensaio clínico randomizado de fase II/III

DA- doença de Alzheimer

SC-subcutâneo

EV-endovenoso

D.I.- dados indisponíveis



